



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 024**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05747486 .8**

96 Fecha de presentación : **06.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1745046**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.01.2007**

54

Título: **1H-Indazoles, benzotiazoles, 1,2-benzisoxazoles, 1,2-benzisotiazoles y cromonas, y preparación y usos de los mismos.**

30

Prioridad: **07.05.2004 US 568696 P**
27.05.2004 US 574712 P
10.11.2004 US 626469 P

73

Titular/es:
MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION
100 Philips Parkway
Montvale, New Jersey 07645, US

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.09.2011

72

Inventor/es: **Xie, Wenge;**
Herbert, Brian;
Schumacher, Richard A.;
Ma, Jianguo;
Nguyen, Truc, Minh;
Gauss, Carla, María y
Tehim, Ashok

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.09.2011

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 365 024 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

1H-Indazoles, benzotiazoles, 1,2-benzisoxazoles, 1,2-benzisotiazoles y cromonas, y preparación y usos de los mismos

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere generalmente al campo de ligandos para receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR), a la activación de los nAChR, y al tratamiento de afecciones asociadas con receptores de acetilcolina nicotínicos defectuosos o que funcionan mal, especialmente del cerebro. Además, esta invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como ligandos para el subtipo de nAChR $\alpha 7$, a métodos para preparar tales compuestos, a composiciones que comprenden tales compuestos, y a métodos de uso de los mismos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- Hay dos tipos de receptores para el neurotransmisor acetilcolina: receptores muscarínicos y receptores nicotínicos, basados en la selectividad de acción de muscarina y nicotina, respectivamente. Los receptores muscarínicos son receptores acoplados a proteínas G. Los receptores nicotínicos son miembros de la familia de canales iónicos que se abren o se cierran mediante ligandos. Cuando se activan, la conductancia de iones a través de los canales iónicos nicotínicos aumenta.

- La proteína del receptor alfa-7 nicotínico forma un canal homopentamérico in vitro que es muy permeable a una variedad de cationes (por ejemplo, Ca^{++}). Cada receptor alfa-7 nicotínico tiene cuatro dominios transmembránicos, denominados M1, M2, M3, y M4. Se ha sugerido que el dominio M2 forma la pared que forra el canal. El alineamiento de secuencias muestra que alfa-7 nicotínico está muy conservado durante la evolución. El dominio M2 que forra el canal es idéntico en secuencia proteica desde el pollo hasta el ser humano. Para discusiones del receptor alfa-7, véase, por ejemplo, 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; y Gopalakrishnan et al. (1995), Eur. J. Pharmacol. 290(3), 237-246.

- El canal del receptor alfa-7 nicotínico es expresado en diversas regiones del cerebro, y se cree que está implicado en muchos procesos biológicos importantes en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo el aprendizaje y la memoria. Los receptores alfa-7 nicotínicos están localizados en los terminales tanto presinápticos como postsinápticos, y se ha sugerido que están implicados en la modulación de la transmisión sináptica. Por lo tanto, es de interés desarrollar nuevos compuestos que actúen como ligandos para el subtipo $\alpha 7$ de nAChR, para el tratamiento de afecciones asociadas con receptores de acetilcolina nicotínicos defectuosos o que funcionan mal.

- 30 El documento FR-2845388 describe compuestos que muestran un grupo 1,4-diazabicyclo[3.2.2]-nonan-4-ílico unido a un grupo heterocíclico de nueve miembros.

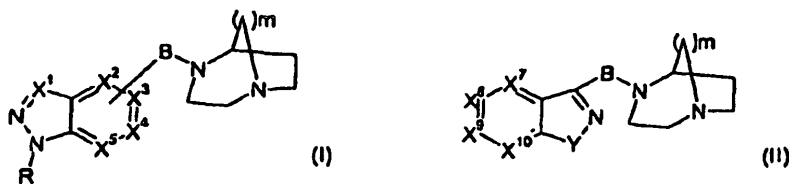
El documento WO 2004/016616 describe antagonistas de receptores de nAChR que tienen un cierto grupo diazabicyclo que está unido a estructuras bicicloheteroarilcarbonílicas que se seleccionan de indol-2-il-carbonilo, tiofen-2-il-carbonilo, furan-2-il-carbonilo, o indol-5-il-carbonilo.

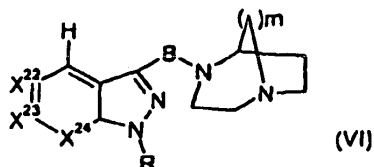
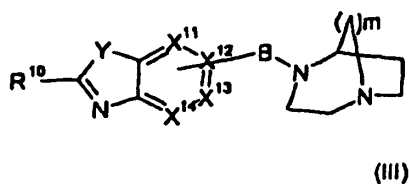
35 SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos que actúan como ligandos para el subtipo $\alpha 7$ de nAChR, a métodos para preparar tales compuestos, a composiciones que comprenden tales compuestos, y a métodos de uso de los mismos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

- 40 La presente invención incluye compuestos de Fórmulas I, II, III o VI:





en las que

- X^1 es CH o CR^1 ;
- 5 X^2 a X^5 son cada uno, independientemente, N, CH, CR^1 , o C-, en los que -C- representa el punto de unión del grupo B, y en las que como máximo uno de X^2 a X^5 es N, y uno de X^2 a X^5 es -C;
- X^7 a X^{10} son cada uno, independientemente, N, CH, o CR^2 , en las que como máximo uno de X^7 a X^{10} es N;
- X^{11} a X^{14} son cada uno, independientemente, N, CH, CR^3 , o C-, en los que -C- representa el punto de unión del grupo B, y en las que como máximo uno de X^{11} a X^{14} es N, y uno de X^{11} a X^{14} es -C;
- 10 X^{22} y X^{23} son cada uno, independientemente, CH o CR^{12} , en las que al menos uno de X^{22} o X^{23} es CR^{12}
- X^{24} es CH o N;
- B es CH_2 , C=O, o C=S;
- Y es O o S;
- m es 1 ó 2;
- 15 R es H, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, o alquilo C_{1-6} -Ar.
- R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, alquilo de C_{1-6} , que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-6} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alqueno de C_{2-6} , que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alqueno de C_{2-6} , que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, $Si(R^8)_3$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C_{3-8} , que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo de C_{4-10} , que está no sustituido o que está sustituido en la porción cicloalquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o que está sustituido en la porción alquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-6} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, halógeno, CN, NO_2 , NR^6R^7 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, $NR^6SO_2R^7$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, $COOR^6$, NR^6COR^7 , NR^6CSR^7 , $NR^6CONR^6R^7$, $NR^6CSNR^6R^7$, NR^6COOR^7 , NR^6CSOR^7 , $OCOR^6R^7$, $OCSNR^6R^7$, Ar, Het, u OR^9 ;
- 20
- 25
- 30
- 35 R^3 es halógeno, OR^{16} , CN, nitro, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NH_2 , monoalquilamino que tiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene independientemente 1 a 4 átomos de carbono, Ar o Het;
- 40 R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo de C_{1-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono,

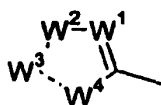
dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C₃₋₈, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alqueno de C₃₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C₃₋₈, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alqueno de C₃₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C₃₋₈, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C₃₋₈, Si(R⁶)₃, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C₃₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C₃₋₈, Ar, Het o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo de C₄₋₁₀ que está no sustituido o que está sustituido en la porción cicloalquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C₃₋₈, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o que está sustituido en la porción alquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C₃₋₆, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, Ar, o Het;

R⁸ es alquilo de C₁₋₆;

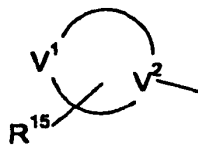
R⁹ es H, alquilo de C₁₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₆, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alqueno de C₃₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₆, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alqueno de C₃₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₆, SO₂R⁶, SONR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C₃₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₆ no sustituido, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo de C₄₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₆ no sustituido, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, Ar, o Het;

R¹⁰ es H, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilalquilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono;

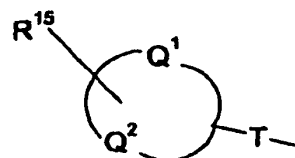
R¹² es alcoxi de C₁₋₆ que está sustituido una o más veces con F, o que se selecciona de las fórmulas IX-XI



(IX)



(X)



(XI)

en las que la Fórmula IX representa un heterociclo insaturado de 5 miembros, la Fórmula X representa un heterociclo de 5-8 miembros, que está saturado o parcialmente saturado, y en la que el anillo heterocíclico puede tener un puente formado por un grupo alqueno divalente que tiene 1 a 3 átomos de carbono, y la Fórmula XI representa un heterociclo de 5-8 miembros, que está saturado, parcialmente saturado o insaturado, y en el que el anillo heterocíclico puede tener un puente formado por un grupo alqueno divalente que tiene 1 a 3 átomos de carbono;

Q¹ es O, S, N, NR¹³, o SO₂;

Q² es CH, CR¹⁴, CHR¹⁴, O, S, SO₂, N, o NR¹³;

T es O o NR¹⁰;

V¹ es O, S, SO₂, N, NR¹³, CR¹⁴, o CHR¹⁴;

W¹ es N;

W² y W³ son cada uno, independientemente, O, S, N, NR¹³, CH, o CR¹, en las que el enlace entre W² y W³ es un enlace sencillo y el enlace entre W³ y W⁴ es un enlace doble, o el enlace entre W² y W³ es un

- enlace doble y el enlace entre W^3 y W^4 es un enlace sencillo;
- W^4 es O, S, N, o NR^{13} ;
- V^2 es C, CH, C-OH, o N;
- R^{13} es H,
- 5 alquilo de C_{1-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-6} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- 10 alqueno de C_{3-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-6} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- alquino de C_{3-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-6} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, $Si(R^6)_3$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- 15 cicloalquilo de C_{3-4} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-6} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- cicloalquilalquilo de C_{4-10} que está no sustituido o que está sustituido en la porción cicloalquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-6} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o que está sustituido en la porción alquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{18} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 ; cicloalquilo de C_{3-6} ; SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- 20 SO_2R^6 , $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, $COOR^6$, $CSOR^6$, COR^7 , CSR^7 ,
- Ar, o
- Het;
- 25 R^{14} es H,
- alquilo de C_{1-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- 30 alqueno de C_{2-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-6} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- alquino de C_{2-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-6} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, $Si(R^8)_3$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- 35 cicloalquilo de C_{3-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-6} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- cicloalquilalquilo de C_{4-10} que está no sustituido o que está sustituido en la porción cicloalquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o que está sustituido en la porción alquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-6} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- 40 halógeno,
- 45 CN, NO_2 , NR^6R^7 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, $NR^6SO_2R^7$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, $COOR^6$, NR^6COR^7 , NR^6CSR^7 , $NR^6CONR^6R^7$, $NR^6CSNR^6R^7$, NR^6COOR^7 , NR^6CSOR^7 , $OCONR^6R^7$, $OCSNR^6R^7$,
- Ar,

	Het, o
	OR ⁹ ;
R ¹⁶	es H,
5	alquilo de C ₁₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR ⁶ R ⁷ , SH, SR ⁶ , SOR ⁶ , cicloalquilo de C ₃₋₆ , SO ₂ R ⁶ , SO ₂ NR ⁶ R ⁷ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
10	cicloalquilo de C ₃₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR ⁶ R ⁷ , SH, SR ⁶ , SOR ⁶ , cicloalquilo de C ₃₋₆ no sustituido, SO ₂ R ⁶ , SO ₂ NR ⁶ R ⁷ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos, o
15	cicloalquilalquilo de C ₄₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR ⁶ R ⁷ , SH, SR ⁶ , SOR ⁶ , cicloalquilo de C ₃₋₆ no sustituido, SO ₂ R ⁶ , SO ₂ NR ⁶ R ⁷ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos;
20	Ar es un grupo arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, amino, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialcoxi que tiene 2 a 8 átomos de carbono, alqueniiloxi que tiene 3 a 8 átomos de carbono, monoalquilamino que tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, acilamido, aciloxi, alquiltio que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfinilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, sulfo, sulfonilamino, Het, cicloalquilamino en el que el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquílica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR ⁹ , CSR ⁹ , ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
25	ariloxi en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituida con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquílica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR ⁹ , CSR ⁹ , ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
30	ariltio en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituida con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquílica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR ⁹ , CSR ⁹ , ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
35	cicloalquiloxi en el que el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquílica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR ⁹ , CSR ⁹ , ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o
40	combinaciones de los mismos; y
45	Het es un grupo heterocíclico, que está totalmente saturado, parcialmente saturado, o totalmente insaturado, que tiene 5 a 10 átomos anulares en los que al menos 1 átomo anular es un átomo N, O o S, que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, amino, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialcoxi que tiene 2 a 8 átomos de carbono, alqueniiloxi que tiene 3 a 8 átomos de carbono, monoalquilamino que tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, acilamido, aciloxi, alquiltio que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfinilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, sulfo, oxo, sulfonilamino, cicloalquilamino en el que el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino,
50	
55	

monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

5 arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

10 grupo aril-alquileo en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono y la porción alquilénica contiene 1 a 4 átomos de carbono, y está no sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

15 ariloxi en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituida con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

20 ariltio en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituida con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

25 cicloalquiloxi en el que el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

30 grupo heterocíclico, que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que tiene 5 a 10 átomos anulares, en los que al menos 1 átomo anular es un átomo N, O o S, que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o combinaciones de los mismos; y

saes farmacéuticamente aceptables del mismo.

Según otro aspecto de la invención, los compuestos se seleccionan de las Fórmulas I, II, III o VI, en las que

R es H, y

40 Het es un grupo heterocíclico (por ejemplo, furilo, tienilo, metiltienilo, bitienilo, bencilpirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo), que está totalmente saturado, parcialmente saturado, o totalmente insaturado, que tiene 5 a 10 átomos anulares, en el que al menos 1 átomo anular es un átomo N, O o S, que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono, halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), amino, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialcoxi que tiene 2 a 8 átomos de carbono, alqueniloxi que tiene 3 a 8 átomos de carbono, monoalquilamino que tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, acilamido (por ejemplo, acetamido), aciloxi (por ejemplo, acetoxi), alquiltio que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfino que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, sulfo, sulfonilamino, cicloalquilamino en el que el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen

5 cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y está opcionalmente sustituido con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, un grupo aril-alquileo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, fenpropilo) en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono y la porción alquilénica contiene 1 a 4 átomos de carbono y está no sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, ariloxi en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y está opcionalmente sustituida con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, ariltio en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y está opcionalmente sustituida con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, cicloalquilo en el que el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, un grupo heterocíclico, que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que tiene 5 a 10 átomos anulares, en el que al menos 1 átomo anular es un átomo N, O o S, que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una hasta 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o combinaciones de los mismos;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Según otro aspecto de la invención, los compuestos de Fórmulas I, II, III o VI se seleccionan de las Fórmulas I, II, III o VI en las que R es H, y R¹, R², R⁴ y R⁵ son cada uno, independientemente,

alquilo de C₁₋₆ (por ejemplo, CH₃) que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH₃), NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

45 alqueno de C₂₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH₃), NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

alquino de C₂₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH₃), NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Si(R⁸)₃, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

50 cicloalquilo de C₃₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH₃), NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈ no sustituido, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

55 cicloalquilalquilo de C₄₋₁₀ que está no sustituido o que está sustituido en la porción cicloalquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH₃), NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈ no sustituido, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o que está sustituido en la porción alquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH₃), NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los

mismos (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.),

cicloalquilo de C_{3-8} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

5 halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I,),

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

Ar,

Het, o

10 OR^9 ;

R^1 es halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), OH, CN, nitro, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, CF_3), cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), cicloalcoxi que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalcoxi que tiene 4 a 7 átomos de carbono, alcoxi halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCF_3 , $OCHF_2$), hidroxialquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi que tiene 2 a 4 átomos de carbono, NH_2 , monoalquilamino que tiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene independientemente 1 a 4 átomos de carbono, Ar o Het;

15

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, CH_3) que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino), cicloalquilo de C_{3-8} , Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alqueno de C_{2-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino), cicloalquilo de C_{3-8} , $Si(R^8)_3$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C_{3-8} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino), cicloalquilo de C_{3-8} , $Si(R^8)_3$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo de C_{4-10} que está no sustituido o que está sustituido en la porción cicloalquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino), cicloalquilo de C_{3-8} , $Si(R^8)_3$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o que está sustituido en la porción alquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino), cicloalquilo de C_{3-8} -cicloalquil, $Si(R^8)_3$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.), Ar, o Het;

20

25

30

35

40

R^9 es H, alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, CH_3) que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alqueno de C_{3-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), $NR^{13}R^{14}$, SH, SR^{13} , SOR^{13} , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^{13} , $SO_2NR^{13}R^{14}$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alqueno de C_{3-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C_{3-8} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{1-8} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo de C_{4-8} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het,

50

55

o combinaciones de los mismos, Ar, o Het; y

R¹¹ es H, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono (que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de C₃₋₈, NR⁶R⁷, Ar, o Het), cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono (que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR⁶R⁷, Ar, o Het), Ar o Het.

Según un aspecto adicional de la invención, los compuestos se seleccionan de las Fórmulas I y II, y al menos uno de R¹, R², R⁴ y R⁵ es alquilo de C₁₋₆ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, alqueno de C₂₋₄ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, alquino de C₂₋₄ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, cicloalquilo de C₃₋₈ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, o cicloalquilalquilo de C₄₋₁₀ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, y R¹⁶ es distinto de H o alquilo de C₁₋₄.

Según otro aspecto de la invención, los compuestos se seleccionan de la Fórmula III, R³ es OR¹⁶, y R¹⁶ es distinto de H, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ halogenado, cicloalquilo de C₃₋₇ o cicloalquilalquilo de C₄₋₈.

Según otro aspecto de la invención, los compuestos se seleccionan de las Fórmulas I y II, y al menos uno de R⁸ y R⁷ es alquilo de C₁₋₆ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, alqueno de C₂₋₆ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, alquino de C₂₋₆ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, cicloalquilo de C₃₋₈ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, o cicloalquilalquilo de C₄₋₁₀ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, y R¹⁶ es distinto de H o alquilo de C₁₋₄.

Según otro aspecto de la invención, los compuestos se seleccionan de las Fórmulas I y II, y al menos un R⁹ es alquilo de C₁₋₆ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, alqueno de C₂₋₆ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, alquino de C₂₋₆ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, cicloalquilo de C₃₋₈ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, o cicloalquilalquilo de C₄₋₁₀ que está sustituido al menos una vez con OR¹⁶, y R¹⁶ es distinto de H o alquilo de C₁₋₄.

Según otro aspecto de la invención, R¹², además de ser alcoxi de C₁₋₆ que está sustituido una o más veces con F o de ser seleccionado de las Fórmulas IX-XI, también puede ser NHR⁸ (por ejemplo, R¹ es alquilo de C₁₋₆), NR¹⁷CO-R¹⁰, NR¹⁷SO₂-Het, NR¹⁷CO-O-CH₂-Ar, NR¹⁷CONH-R¹⁰, o NR¹⁷CONR¹⁸-CH₂-Ar. De este modo, por ejemplo, R¹² se puede seleccionar de NHR⁸ (por ejemplo, R⁸ es alquilo de C₂₋₆), NR¹⁷CO-O-CH₂-Ar, NR¹⁷CONH-R¹⁰, y NR¹⁷CONR¹⁸-CH₂-Ar. Además, R¹² se puede seleccionar de NR¹⁷CO-O-CH₂-Ar, NR¹⁷CONH-R¹⁰, o NR¹⁷CONR¹⁸-CH₂-Ar. En estas realizaciones, R¹⁷ y R¹⁸ son cada uno independientemente H, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, CH₃, C₂H₅), alquilo halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, CF₃), cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo), o cicloalquilalquilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.). Adicionalmente, R¹ (además de ser alquilo de C₁₋₄ no sustituido o sustituido, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₈, cicloalquilalquilo de C₄₋₁₀, halógeno, CN, NO₂, NR⁶R⁷, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, NR⁶SO₂R⁷, CONR⁶R⁷, CSNR⁶R⁷, COOR⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CSR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷, NR⁶CSNR⁶R⁷, NR⁶COOR⁷, NR⁶CSOR⁷, OCONR⁶R⁷, OCSNR⁶R⁷, Ar, Het, o OR⁹) también puede ser -COR¹¹ (por ejemplo, -CO-cicloalquil C₃₋₇)-CONR¹⁰R¹¹ (por ejemplo, -CONH-cicloalquil de C₃₋₈) o -CONHR¹⁰ (alquil C₁₋₆)Ar. Los compuestos que tienen un grupo R¹² y/o R¹ según estas definiciones incluyen:

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-N-(4-fluorobencil)-5-(((4-fluorobencil)amino)carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxamida,

3-(1,4-Diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-N-(4-fluorobencil)-5-(((4-fluorobencil)amino)carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxamida,

Hidroformiato de [3-(1,3-diazabicyclo[3,2,2]non-3-ilcarbonil)-1H-indazol-5-il]carbamato de bencilo

[3-(1,3-Diazabicyclo[3,2,2]non-3-ilcarbonil)-1H-indazol-5-il]carbamato de bencilo,

Hidroformiato de N-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-5-il]ciclopropanocarboxamida,

N-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-5-il]ciclopropanocarboxamida,

Hidroformiato de N-[3-(1,3-diazabicyclo[3,2,2]non-3-ilcarbonil)-1H-indazol-5-il]-N-(3-metoxibencil)urea,

N-[3-(1,3-diazabicyclo[3,2,2]non-3-ilcarbonil)-1H-indazol-5-il]-N'-(3-metoxibencil)urea,

Hidroformiato de N-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-5-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida,

- N*-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida,
 Hidroformiato de *N*-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]ciclopropanocarboxamida,
N-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]ciclopropanocarboxamida,
 Hidroformiato de *N*-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]-*N*-(4-fluorobencil)urea,
 5 *N*-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]-*N'*-(4-fluorobencil)urea,
 Hidroformiato de *N*-ciclopentil-*N'*-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]urea,
N-ciclopentil-*N'*-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]urea,
 Hidroformiato de *N*-ciclopentil-5-[[[(ciclopentilamino)carbonil]amino]-3-(1,4-diazabicyclo-[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-1-carboxamida,
 10 *N*-ciclopentil-5-[[[(ciclopentilamino)carbonil]amino]-3-(1,4-diazabicyclo-[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-1-carboxamida,
 Hidroformiato de *N*-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]pirrolidin-1-carboxamida,
N-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]pirrolidin-1-carboxamida,
 Hidroformiato de [1-bencil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]carbamato de bencilo, y
 15 [1-bencil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]carbamato de bencilo, sin embargo, los compuestos que no obedecen a ninguna de las Fórmulas I, II, III o VI se presentan sólo con fines comparativos.

Alquilo significa en todo el documento un radical hidrocarbonado alifático de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, salvo que se indique lo contrario. Los grupos alquilo adecuados incluyen, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, y terc-butilo. El grupo alquilo también puede estar sustituido.

Alquenilo significa en todo el documento un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono, excepto que se indique de otro modo, en el que al menos un grupo CH₂CH₂ se sustituye por CH=CH. Los grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, butenilo, etc. El grupo alquenilo también puede estar sustituido.

Alquinilo significa en todo el documento un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono, excepto que se indique de otro modo, en el que al menos un grupo CH₂CH₂ se sustituye por C=C. Los grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, butinilo, etc. El grupo alquinilo también puede estar sustituido.

Alcoxi significa grupos alquil-O- en los que la porción alquílica tiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, excepto que se indique de otro modo. Los grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, y sec-butoxi. El grupo alcoxi también puede estar sustituido. Por ejemplo, el grupo alcoxi puede estar sustituido una o más veces con F (por ejemplo, OCF₃, y OCHF₂).

Cicloalquilo significa un radical hidrocarbonado saturado cíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono, excepto que se indique de otro modo. Los grupos cicloalquilo adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Otros grupos cicloalquilo adecuados incluyen espiropentilo, biciclo[2,2,1]heptilo, y biciclo[2,2,2]octilo.

Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con, por ejemplo, F, Cl, Br, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, hidroxilo, amino, monoalquilamino que tiene 1 a 4 átomos de carbono, y/o dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono.

Cicloalquilalquilo se refiere a radicales cicloalquil-alquílicos en los que las porciones cicloalquílica y alquílica están de acuerdo con las explicaciones previas. Los ejemplos adecuados incluyen ciclopropilmetilo y ciclopentilmetilo.

Cicloalquiloxi se refiere a radicales cicloalquil-oxi en los que la porción cicloalquílica está de acuerdo con las explicaciones previas. Los ejemplos adecuados incluyen ciclopropiloxi y ciclopentiloxi.

Arilo, como grupo o sustituyente per se o como parte de un grupo o sustituyente, se refiere a un radical carbocíclico aromático que contiene 6 a 10 átomos de carbono, excepto que se indique de otro modo. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. Los grupos arilo sustituidos incluyen los grupos arilo descritos

anteriormente que están sustituidos una o más veces con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcocarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi (por ejemplo, acetoxi).

5 Arilalquilo se refiere a un radical aril-alquílico en el que las porciones arílica y alquílica están de acuerdo con las descripciones anteriores. Los ejemplos adecuados incluyen bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, fenpropilo, fenbutilo, fenpentilo, y naftilmetilo.

10 Los grupos heterocíclicos se refieren a grupos heterocíclicos saturados, parcialmente saturados y completamente insaturados que tienen uno, dos o tres anillos y un número total de 5 a 10 átomos anulares, en los que al menos uno de los átomos anulares es un átomo de N, O o S. Preferiblemente, el grupo heterocíclico contiene 1 a 3 heteroátomos anulares seleccionados de N, O y S. Los grupos heterocíclicos saturados y parcialmente saturados adecuados incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxoazolinilo, isoxazolinilo y similares. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, benzopirano, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo y similares. Otros ejemplos de grupos heterocíclicos adecuados son 2-quinolinilo, 1,3-benzodioxilo, 2-tienilo, 2-benzofuranilo, 2-benzotiofenilo, 3-tienilo, 2,3-dihidro-5-benzofuranilo, 4-indolilo, 4-piridilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 3-indolilo, 2-pirrolilo, benzopirano-6-ilo, 5-indolilo, 1,5-benzoxepin-8-ilo, 3-piridilo, 6-cumarinilo, 5-benzofuranilo, 2-isoimidazol-4-ilo, 3-pirazolilo, 3-carbazolilo, 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, 1-imidazolilo y 2-imidazolilo.

20 Grupos heterocíclicos sustituidos se refieren a los grupos heterocíclicos descritos anteriormente, que están sustituidos en uno o más lugares con, por ejemplo, halógeno, arilo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, y dialquilamino.

Los radicales que están sustituidos una o más veces tienen preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, especialmente 1 ó 2 sustituyentes de los sustituyentes ejemplificados. Los radicales halogenados, tales como alquilos halogenados, están preferiblemente fluorados, e incluyen radicales perhalo tales como trifluorometilo.

25 Según otro aspecto de la invención, los compuestos se seleccionan de las Fórmulas I, II, III o VI, excepto que se excluyen los siguientes compuestos:

3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-*N*-(3-metoxibencil)-5-(((3-metoxibencil)amino)carbonilo)amino)-1*H*-indazol-1-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma,

30 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-8-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma,

N,1-dibutil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-amina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, o

N-butil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-amina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

35 Según otro aspecto de la invención, los compuestos se seleccionan de las Fórmulas I, II, III o VI, excepto que se excluyen los siguientes compuestos:

3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-4*H*-cromen-4-ona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma,

5-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

40 6-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

6-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxiquinolin-4-(1*H*)-ona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma,

45 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-7-metoxiquinolin-4(1*H*)-ona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma,

N,*N*,1-tributil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-amina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, y

5-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, grupos R preferidos incluyen halógenos (R¹ a R⁵, R¹⁴ y R¹⁵), nitro (R¹ a

5 R^5 , R^{14} , y R^{15}), NR^6R^7 (R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{14} y R^{15}), amino (R^1 a R^5 , R^{14} y R^{15}), alquilamino (R^1 a R^5 , R^{14} y R^{15}), dialquilamino (R^1 a R^5 , R^{14} y R^{15}), fenilo que está no sustituido o que está sustituido (R^1 , R^2 , R^4 a R^7 , R^9 , R^{11} , y R^{13} a R^{15}), $NR^6CONR^6R^7$ tal como fenilurea (R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{14} y R^{15}), hidroxilo (R^1 a R^5 , R^{14} y R^{15}), alcoxi (R^1 a R^5 , R^{14} y R^{15}), alcoxi halogenado (R^1 a R^5 , R^{14} y R^{15}), y alquilsulfonamida (R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^{14} y R^{15}) (por ejemplo, bromo, nitro, amino, fenilurea, trifluorometoxi, metoxi, metanosulfonamida, hidroxilo, etc.)

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, grupos preferidos para los grupos heterocíclicos de Fórmulas IX a XI incluyen tiazolilo, tiazolilo sustituido, tiazolilamino, tiazolilamino sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, imidazolilo, imidazolilo sustituido, piranilo, piranilo sustituido, piperidinilo, piperidinilo sustituido, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido, pirrolidiniloxi y pirrolidiniloxi sustituido (por ejemplo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-imidazol-2-ilo, 5-metil-1,3-oxazol-2-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-2-ilo, piran-4-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-3-iloxi, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 1,3-tiazol-2-ilamino, etc.).

De acuerdo con otro aspecto de la invención, R en las Fórmulas I y VI es preferiblemente H.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, B en las Fórmulas II y VI es preferiblemente C=O. En la Fórmula V, B es preferiblemente CH_2 o C=O.

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, Y en la Fórmula II es preferiblemente S.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, el subíndice "m" es preferiblemente 2.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, grupos R^{12} preferidos de Fórmula IX son oxazolilo, tiazolilo, 4-metiltiazolilo, y 5-metiltiazolilo.

20 De acuerdo con otro aspecto de la invención, grupos R^{12} preferidos de Fórmula X son tetrahidropirano y dihidropirano. Otros grupos R^{12} preferidos de Fórmula X incluyen 3-metilimidazolidin-2-ona y 3-isopropil-imidazolidin-2-ona. Un grupo R^{12} preferido adicional es alcoxi halogenado, especialmente OCF_3 y $OCHF_2$.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, grupos R^2 preferidos son OCH_3 , OCF_3 , etoxi, ciclopropilmetoxi, y ciclopropilo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, R^5 es preferiblemente OCH_3 .

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se prefieren los compuestos de Fórmula VI.

Según otro aspecto de los compuestos y/o del método de la invención, los compuestos se seleccionan de:

- 30 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,
3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,
Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol,
3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol,
Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol,
3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol,
35 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,
3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,
Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,
3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,
Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,
40 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,
Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indazol,

3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-bencisotiazol,

3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-bencisotiazol,

Hidroformiato de 4-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol, y

5 4-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según otro aspecto de los compuestos y/o del método de la invención, los compuestos se seleccionan de:

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,

3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

10 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,

3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,

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

15 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

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

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

20 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,

3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-bencisotiazol,

3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-bencisotiazol,

25 Hidroformiato de 4-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol, y

4-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según otro aspecto de los compuestos y/o del método de la invención, los compuestos se seleccionan de:

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-4*H*-cromen-4-ona,

3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-4*H*-cromen-4-ona,

30 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol, y

3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según otro aspecto de los compuestos y/o del método de la invención, los compuestos se seleccionan de:

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol,

35 3-(1,4-Diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol,

Hidrocloruro de 3-(1,4-diazabicyclo[3-2-2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

- 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 5 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-bencisotiazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-bencisotiazol,
 10 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-bencisotiazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-bencisotiazol,
 15 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-bencisotiazol
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-5-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-7-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 20 6-(ciclopropilmetoxi)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 6-ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
 6-ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 y
 25 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol; y
 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según otro aspecto de los compuestos y/o del método de la invención, los compuestos se seleccionan de:

- Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-carbonil)-1,2-bencisoxazol,
 30 Hidrocloruro de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 35 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

- Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-bencisotiazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-bencisotiazol,
 5 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-bencisotiazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-bencisotiazol,
 10 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-bencisotiazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-5-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-7-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 15 6-(ciclopropilmetoxi)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 6-ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
 6-ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol, y
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol; y
 20 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según otro aspecto de los compuestos y/o del método de la invención, los compuestos se seleccionan de:

- Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(metoxi)-1,2-bencisotiazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(metoxi)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-5-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 25 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-7-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 Hidroformiato de 6-bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
 6-bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol-6-il]-3-isopropilimidazolidin-2-ona,
 30 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol-6-il]-3-isopropilimidazolidin-2-ona,
 Hidroformiato de 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol-6-il]-3-metilimidazolidin-2-ona,
 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol-6-il]-3-metilimidazolidin-2-ona,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,
 35 Hidrocloruro de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(difluorometoxi)-1*H*-indazol,

- 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(difluorometoxi)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(difluorometoxi)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(difluorometoxi)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1*H*-indazol,
 5 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1*H*-indazol,
 Hidrocloruro de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de (3*E*)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilmetilen)-6-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona,
 (3*E*)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilmetilen)-6-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona,
 Hidroformiato de (3*E*)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilmetilen)-5-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona,
 10 (3*E*)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilmetilen)-5-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona,
 Hidroformiato de (3*E*)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilmetilen)-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona, y
 (3*E*)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilmetilen)-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Aspectos preferidos incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención y un
 15 vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otro agente activo como se explica más abajo; un método
 para estimular o activar/inhibir receptores alfa-7 nicotínicos, por ejemplo como se determina mediante un ensayo
 convencional o uno descrito aquí, ya sea *in vitro* o *in vivo* (en un animal, por ejemplo en un modelo de animal, o en
 un mamífero o en un ser humano); un método para tratar un síndrome neurológico, por ejemplo pérdida de memoria,
 20 especialmente memoria a largo plazo, alteración o disminución cognitiva, alteración de la memoria, etc.; un método
 para tratar una afección modulada por la actividad alfa-7 nicotínica en un mamífero, por ejemplo un ser humano, por
 ejemplo los mencionados aquí.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convencionalmente. A continuación se describen
 algunos de los procedimientos conocidos que se pueden usar. Todos los materiales de partida son conocidos o se
 pueden preparar convencionalmente a partir de materiales de partida conocidos.

- 25 La síntesis de compuestos similares se describe en las Solicitudes, en trámite junto con la presente, Serie nº
 10/669.645, presentada el 25 de septiembre de 2003, Serie nº 11/018.429, presentada el 22 de diciembre de 2004, y
 Serie nº 11/111.958, presentada el 22 de abril de 2005.

- Los ácidos que se usaron en la preparación de las amidas de biciclobases están comercialmente disponibles, o se
 prepararon mediante procedimientos conocidos descritos en la bibliografía o como se describe a continuación. Por
 30 ejemplo, el ácido cromon-3-carboxílico estaba comercialmente disponible. Los isómeros posicionales del ácido
 indazol carboxílico se prepararon a partir de las bromo-2-metilaminas necesarias mediante diazotación seguido de
 intercambio metal-halógeno y atrapamiento con dióxido de carbono (documento US 6-313-110 B1 y Sun. J.H.;
 Teleha, C.A.; Yan, J.S.; Rodgers, J.D.; Nugiel, D.A. J. Org Chem. 1997, 62, 5627-5629). Una variedad de los
 35 indazol-3-ácidos sustituidos simples, tales como los ácidos bromoindazólicos, se prepararon a partir de las isatinas
 correspondientes mediante hidrólisis básica, diazotación y reducción (Snyder, H.R.; et al. J. Am. Chem. Soc. 1952,
 74, 2009).

- Algunos indazol-3-ácidos sustituidos se prepararon modificando ácidos o ésteres indazólicos existentes. Por
 ejemplo, el 5-nitroindazol-3-ácido se preparó mediante nitración del indazol-3-ácido (Kamm. O.; Segur, J.B. Org.
 Syn. Coll. Vol 1, 1941, 372). Algunos derivados heterocíclicos no aromáticos se prepararon a partir de los bromuros
 40 mediante intercambio metal-halógeno, atrapamiento de indazol aril-litios con cetonas, seguido de la reducción o
 eliminación mediada por ácidos. Los indazol-3-ácidos sustituidos aromáticos se prepararon a partir de los bromuros
 vía acoplamiento cruzado mediado por paladio con ácidos borónicos o reactivos de arilcinc (Reeder, M.R.; et. al.
 Org. Proc. Res. Devel. 2003, 7, 696).

- Algunos indazol-3-ácidos sustituidos se prepararon a partir de derivados bencénicos simples. Por ejemplo, el 5-
 45 difluorometoxiindazol-3-ácido se preparó a partir de 3-bromo-4-nitrofenol mediante reacción con difluoroacetato de
 etilo, reacción con malonato de dietilo, saponificación descarboxilativa, esterificación, reducción del grupo nitro, y
 diazotación. El 6-difluorometoxiindazol-3-ácido se preparó de manera similar a partir de 2-bromo-5-
 difluorometoxinitrobenzeno. El 2-bromo-5-difluorometoxinitrobenzeno usado en esa preparación se preparó a partir
 de 4-nitrofenol mediante formación de éter, nitrorreducción con protección concomitante como la amida, nitración,

hidrólisis de la amida, y una reacción de Sandmeyer con bromuro de cobre (I).

Los ácidos bencisoxazólicos y bencisoxazolcarboxílicos se prepararon usando estrategias similares esquematizadas para los ácidos indazólicos. Por ejemplo, el 6-bromobencisoxazol-3-carboxilato de etilo se preparó a partir de 2,5-dibromonitrobenzoceno mediante reacción con malonato de dietilo, saponificación y descarboxilación, y reacción con nitrito de isoamil. El bencisoxazol-3-carboxilato de etilo se obtuvo mediante hidrogenólisis del derivado 6-bromado. El ácido 3-bencisotiazolcarboxílico se preparó a partir de tiofenol mediante reacción con cloruro de oxalilo y cloruro de aluminio, seguido del tratamiento con hidroxilamina, peróxido de hidrógeno, e hidróxido sódico.

Las bicicloaminas que se usaron en la preparación de las amidas de biciclobases se prepararon mediante procedimientos conocidos descritos en la bibliografía. Por ejemplo, el 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano se preparó a partir de hidrocloreto de 3-quinuclidinona según el procedimiento esquematizado en el documento WO 20041076453 A1.

La amida de biciclobases se prepararon mediante la reacción de acoplamiento de ácidos con la bicicloamina y HOBt o HOBt y EDCI o HBTU en DMF, o convirtiendo los ácidos en el cloruro de ácido correspondiente y después mediante reacción con la bicicloamina (J.E. Macor et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 319-321). Los acoplamientos se realizan generalmente a temperaturas ambiente durante 18-24 horas. Los análogos metilnamínicos de las biciclobases se prepararon mediante afinación reductora usando aldehídos comercialmente disponibles. El 5-metoxicromon-3-aldehído se adquirió de Indofine Chemical Company (Hillsborough, NJ). Los aductos resultantes se pueden aislar y purificar mediante técnicas estándar, tales como cromatografía o recristalización, practicadas por los expertos en la técnica.

Los ligandos nicotínicos se prepararon, como alternativa, por modificación de otros ligandos nicotínicos. Por ejemplo, el ligando 6-(3-isopropilimidazolidin-2-ona) se preparó a partir del ligando de bromuro correspondiente mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio. Otros ligandos sustituidos con halógeno sirven como precursores para ligandos modificados, cuando sea apropiado. Como ejemplo final, se prepararon análogos de urea a partir de análogos sustituidos con anilina.

Un experto normal en la técnica reconocerá que los compuestos de Fórmulas I, II, III o VI pueden existir en diferentes formas tautómeras y de isómeros geométricos. Todos estos compuestos, incluyendo los isómeros *cis*, isómeros *trans*, mezclas diastereómeras, racematos, mezclas no racémicas de enantiómeros, enantiómeros sustancialmente puros, y enantiómeros puros, están dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros sustancialmente puros contienen no más de 5% p/p del enantiómero opuesto correspondiente, preferiblemente no más de 2%, lo más preferible no más de 1%.

Los isómeros ópticos se pueden obtener mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo mediante formación de sales diastereoisómeras usando un ácido o base ópticamente activo, o formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canfosulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan entonces de las sales diastereómeras separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivación convencional, escogida ópticamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral adecuadas se fabrican por Diacel, por ejemplo Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchas otras, todas seleccionables de forma habitual. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivación. Igualmente, los compuestos ópticamente activos de Fórmulas I-VI se pueden obtener utilizando materiales de partida ópticamente activos en procedimientos de síntesis quirales en condiciones de reacción que no provoquen racemización.

Además, una persona de pericia normal en la técnica reconocerá que los compuestos se pueden usar en diferentes formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo enriquecidas en el contenido de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C y/o ^{14}C . En una realización particular, los compuestos están deuterados. Tales formas deuteradas se pueden obtener mediante el procedimiento descrito en las patentes U.S. n^{os} 5.846.514 y 6.334.997. Como se describe en las patentes U.S. n^{os} 5.846.514 y 6.334.997, la deuteración puede mejorar la eficacia e incrementar la duración de la acción de los fármacos.

Los compuestos sustituidos con deuterio se pueden sintetizar usando diversos métodos, tales como se describen en: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [En: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110 p. CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN:0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS; y Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN:0022-4081, CAN 95:76229 AN 1981:476229 CAPLUS.

Cuando sea aplicable, la presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos como se describe aquí, tales como sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de todos los compuestos de la presente invención para los que se pueden preparar sales o profármacos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido bromhídrico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido mandélico, y ácido carbónico. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquellas en las que el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y colina. Los expertos en la técnica reconocerán además que las sales de adición de ácidos de los compuestos reivindicados se pueden preparar mediante reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado vía cualquiera de un número de métodos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalino-térreos se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada vía una variedad de métodos conocidos.

Los siguientes son ejemplos adicionales de sales de ácidos que se pueden obtener mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos: acetatos, adipatos, alginatos, citratos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, butiratos, canforatos, digluconatos, ciclopentanopropionatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, hidrobromuros, hidroyoduros, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, nicotinato, 2-naftalenosulfonatos, oxalatos, palmoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, picratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartratos, tiocianatos, tosilatos, mesilatos y undecanoatos.

Preferiblemente, las sales formadas son farmacéuticamente aceptables para la administración a mamíferos. Sin embargo, las sales farmacéuticamente inaceptables de los compuestos son adecuadas como intermedios, por ejemplo para aislar el compuesto como una sal y después convertir la sal nuevamente en el compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino. La base libre se puede convertir entonces, si se desea, en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o como un ingrediente activo de una formulación. De este modo, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas de compuestos de Fórmulas I, II, III o VI que contienen, por ejemplo, uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Existen numerosas referencias estándar que describen procedimientos para preparar diversas formulaciones adecuadas para administrar los compuestos según la invención. Los ejemplos de formulaciones y preparaciones potenciales están contenidos, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (edición actual); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman y Schwartz, editores) edición actual, publicado por Marcel Dekker, Inc., así como Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (edición actual).

En vista de su actividad estimuladora alfa-7 y preferiblemente su grado elevado de selectividad, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a cualquiera que necesite estimulación de los receptores alfa-7. La administración se puede lograr según las necesidades del paciente, por ejemplo oralmente, nasalmente, parenteralmente (subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraesternalmente y mediante infusión), mediante inhalación, rectalmente, vaginalmente, tópicamente y mediante administración ocular.

Se pueden usar diversas formas farmacéuticas orales sólidas para administrar compuestos de la invención, incluyendo formas sólidas tales como comprimidos, cápsulas de gel, cápsulas, comprimidos oblongos, gránulos, pastillas para chupar, y polvos a granel. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o combinados con diversos vehículos, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica, incluyendo pero sin limitarse a agentes de suspensión, solubilizantes, agentes tamponantes, aglutinantes, disgregantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes y similares. Las cápsulas, comprimidos y geles de liberación a lo largo del tiempo también son ventajosos en la administración de los compuestos de la presente invención.

También se pueden usar diversas formas farmacéuticas orales líquidas para administrar compuestos de la invención, incluyendo disoluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes, y elixires. Tales formas farmacéuticas también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos en la técnica, tales como agua, y excipientes adecuados conocidos en la técnica, tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como agentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención se pueden inyectar, por ejemplo intravenosamente, en forma de una disolución estéril isotónica. También son posibles otras preparaciones.

Los supositorios para administración rectal de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mezclando el compuesto con un excipiente adecuado, tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles.

Las formulaciones para administración vaginal pueden estar en forma de un pesario, tampón, crema, gel, pasta, espuma, o fórmula de pulverización que contiene, además del ingrediente activo, vehículos adecuados tales como son conocidos en la técnica.

5 Para administración tópica, la composición farmacéutica puede estar en forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, disoluciones, pastas, polvos, pulverizaciones, y gotas, adecuadas para la administración a la piel, ojo, oído o nariz. La administración tópica también puede implicar la administración transdérmica vía medios tales como parches transdérmicos.

10 También se pueden obtener formulaciones en aerosol adecuadas para la administración vía inhalación. Por ejemplo, para el tratamiento de trastornos del aparato respiratorio, los compuestos según la invención se pueden administrar mediante inhalación en forma de un polvo (por ejemplo, micronizado), o en forma de disoluciones o suspensiones atomizadas. La formulación en aerosol se puede colocar en un propelente aceptable a presión.

15 Los compuestos se pueden administrar como el único agente activo, o en combinación con otros agentes farmacéuticos, tales como otros agentes usados en el tratamiento de la alteración cognitiva y/o pérdida de memoria, por ejemplo otros agonistas de α -7, inhibidores de PDE4, bloqueadores de los canales de calcio, moduladores muscarínicos m1 y m2, moduladores del receptor de adenosina, anfaquinas, moduladores de NMDA-4, moduladores de mGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores de cannabinoides, e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepecilo, rivastigmina y glantamina). En tales combinaciones, cada ingrediente activo se puede administrar según su intervalo de dosificación habitual, o a una dosis por debajo de su intervalo de dosificación habitual.

20 Los compuestos de la invención se pueden usar conjuntamente con "moduladores positivos" que potencian la eficacia de los agonistas de receptores nicotínicos. Véanse, por ejemplo, los moduladores positivos descritos en los documentos WO 99/56745, WO 01/32619, y WO 01/32622. Tal terapia combinatoria se puede usar para tratar afecciones/enfermedades asociadas con una transmisión nicotínica reducida.

25 Además, los compuestos se pueden usar conjuntamente con compuestos que se unen a péptidos A β y de ese modo inhiben la unión de los péptidos a los subtipos de α 7nAChR. Véase, por ejemplo, el documento WO 99/62505.

30 La presente invención incluye además el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para la activación de receptores α -7 nicotínicos. De este modo, la presente invención incluye el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para activar/estimular selectivamente receptores α -7 nicotínicos en un paciente (por ejemplo, un "mamífero", tal como un ser humano), en el que tal activación/estimulación tiene un efecto terapéutico, tal como cuando tal activación puede aliviar afecciones que implican síndromes neurológicos, tales como la pérdida de memoria, especialmente memoria a largo plazo. Tales medicamentos se administran a un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) en una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmulas I, II, III o VI, solo o como parte de una formulación, como se describe aquí.

35 Según un aspecto de uso de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para tratar un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que sufre una enfermedad (por ejemplo, alteración de la memoria), que comprende administrar al paciente un compuesto según las Fórmulas I, II, III o VI. Preferiblemente, la enfermedad implica una actividad disminuida del receptor nicotínico de acetilcolina.

40 Según un aspecto de uso de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección que resulta de la disfunción de la transmisión del receptor de acetilcolina nicotínico en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según Fórmulas I, II, III o VI.

45 Según un aspecto de uso de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección que resulta de receptores de acetilcolina nicotínicos defectuosos o que funcionan mal, particularmente receptores de α 7nACh, en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según Fórmulas I, II, III o VI.

50 Según un aspecto de uso de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección que resulta de la transmisión suprimida del receptor de acetilcolina nicotínico en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según Fórmulas I, II, III o VI, efectiva para activar el receptor de α 7nACh.

55 Según otro aspecto de uso de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad psicótica, una alteración

cognitiva (por ejemplo, alteración de la memoria), o enfermedad neurodegenerativa en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según Fórmulas I, II, III o VI.

5 Según otro aspecto de uso de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección que resulta de la pérdida de sinapsis colinérgicas en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según Fórmulas I, II, III o VI.

10 Según otro aspecto de uso de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno neurodegenerativo mediante activación de los receptores de $\alpha 7$ nACh en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según Fórmulas I, II, III o VI.

15 Según otro aspecto de uso de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para proteger neuronas en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) de la neurotoxicidad inducida por activación de receptores de $\alpha 7$ nACh, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según Fórmulas I, II, III o VI.

Según otro aspecto de uso de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno neurodegenerativo inhibiendo la unión de péptidos A β a receptores de $\alpha 7$ nACh en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según Fórmulas I, II, III o VI.

20 Según otro aspecto de uso de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para proteger neuronas en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) de la neurotoxicidad inducida por péptidos A β , que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según Fórmulas I, II, III o VI.

25 Según otro aspecto de uso de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para aliviar la inhibición de la función colinérgica inducida por péptidos A β en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según Fórmulas I, II, III o VI.

30 Un sujeto o paciente en el cual la administración del compuesto terapéutico es un régimen terapéutico eficaz para una enfermedad o trastorno es preferiblemente un ser humano, pero puede ser cualquier animal, incluyendo un animal de laboratorio en el contexto de un ensayo clínico o experimento de identificación o de actividad. De este modo, como se puede apreciar fácilmente por una persona de pericia normal en la técnica, los compuestos y composiciones de la presente invención son particularmente adecuados para la administración a cualquier animal, particularmente un mamífero, incluyendo, pero de ningún modo limitándose a, seres humanos, animales domésticos, tales como sujetos felinos o caninos, animales de granja, tales como, pero sin limitarse a, sujetos bovinos, equinos, caprinos, ovinos, y porcinos, animales salvajes (ya sea en la naturaleza o en un jardín zoológico), animales de investigación, tales como ratones, ratas, conejos, cabras, ovejas, cerdos, perros, gatos, etc., especies aviares, tales como pollos, pavos, canarios, etc., es decir, para uso médico veterinario.

35 Los compuestos de la presente invención son ligandos de alfa-7 nicotínicos, preferiblemente agonistas, especialmente agonistas parciales, para los receptores de acetilcolina nicotínicos alfa-7. Los ensayos para determinar la actividad de acetilcolina nicotínica son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Davies, A.R., et al., Characterisation of the binding of [3H]methyllycaconitine: a new radioligand for labelling alpha 7-type neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, 1999. 38(5): p. 679-90. Como agonistas para los receptores de $\alpha 7$ nACh, los compuestos son útiles en la profilaxis y tratamiento de una variedad de enfermedades y afecciones asociadas con el sistema nervioso central. Los receptores de acetilcolina nicotínicos son receptores de canales iónicos que se abren y se cierran mediante ligandos, que están compuestos de cinco subunidades proteicas que forman un poro conductor de iones central. Actualmente, hay once subunidades de receptores de nACh neuronales conocidas ($\alpha 2$ - $\alpha 9$ y $\beta 2$ - $\beta 4$). También hay otras cinco subunidades expresadas en el sistema nervioso periférico ($\alpha 1$, $\beta 1$, γ , δ , ϵ).

40 Los subtipos de receptores de nACh pueden ser homopentaméricos o heteropentaméricos. El subtipo que ha recibido considerable atención es el subtipo del receptor $\alpha 7$ homopentamérico formado por cinco subunidades $\alpha 7$. Los receptores de $\alpha 7$ nACh muestran una elevada afinidad por nicotina (agonista) y por α -bungarotoxina (antagonista). Los estudios han mostrado que los agonistas de los receptores de $\alpha 7$ nACh pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas, y alteraciones cognitivas, entre otros. Aunque la nicotina es un agonista conocido, existe la necesidad de desarrollar otros agonistas de receptores de $\alpha 7$ nACh, especialmente agonistas selectivos, que sean menos tóxicos o que muestren menor número de efectos

secundarios que la nicotina.

El compuesto anabaseína, es decir, 2-(3-piridil)-3,4,5,6-tetrahidropiridina, es una toxina de origen natural en ciertos gusanos marinos (gusanos nemertinos) y hormigas. Véase, por ejemplo, Kem et al., *Toxicon*, 9:23, 1971. La anabaseína es un activador potente de receptores nicotínicos de mamíferos. Véase, por ejemplo, Kem, *Amer. Zoologist*, 25, 99, 1985. Ciertos análogos de anabaseína, tales como anabasina y DMAB (3-[4-(dimetilamino)benciliden]-3,4,5,6-tetrahidro-2',3'-bipiridina), también son agonistas conocidos de receptores nicotínicos. Véanse, por ejemplo, los documentos US 5.602.257 y WO 92/15306. Un análogo de anabaseína particular, (E-3-[2,4-dimetoxibenciliden]-anabaseína, también conocido como GTS-21 y DMXB (véase, por ejemplo, el documento US 5.741.802), es un agonista parcial selectivo del receptor de $\alpha 7nACh$ que se ha estudiado ampliamente. Por ejemplo, la inhibición sensorial anormal es un déficit de procesamiento sensorial en esquizofrénicos, y se ha encontrado que GTS-21 incrementa la inhibición sensorial a través de la interacción con los receptores de $\alpha 7nACh$. Véase, por ejemplo, Stevens et al., *Psychopharmacology*, 136: 320-27 (1998).

Otro compuesto que se sabe que es un agonista selectivo del receptor de $\alpha 7nACh$ es tropisetron, es decir, indol-3-carboxilato de $1\alpha H,5\alpha H$ -tropan- 3α -ilo. Véase J. E. Macor et al., *The 5-HT₃-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) is a Potent and Selective A7 Nicotinic Receptor Partial Agonist*. *Bioorg. Mend. Chem. Lett.* 2001, 319-321).

Los agentes que se unen a receptores de acetilcolina nicotínicos se han señalado como útiles en el tratamiento y/o profilaxis de diversas enfermedades y afecciones, particularmente enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas que implican una disfunción del sistema colinérgico, y afecciones de la memoria y/o alteración cognitiva, incluyendo, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, depresión maníaca [ejemplos de trastornos psicóticos], síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington [ejemplos de enfermedades neurodegenerativas], trastornos cognitivos (tales como enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, alteración de la memoria, pérdida de la memoria, déficit cognitivo, déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención), y otros usos, tales como el tratamiento de la adicción a la nicotina, la inducción del cese del tabaquismo, para tratar dolor (es decir, uso analgésico), para proporcionar neuroprotección, para tratar el desfase horario. Véanse, por ejemplo, los documentos 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); y Shytle et al., *Molecular Psychiatry*, (2002), 7, p. 525-535.

De este modo, según la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para tratar un paciente, especialmente un ser humano, que sufre enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas que implican una disfunción del sistema colinérgico, y afecciones de la memoria y/o alteración cognitiva, incluyendo, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, depresión maníaca [ejemplos de trastornos psicóticos], síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington [ejemplos de enfermedades neurodegenerativas], y/o trastornos cognitivos (tales como enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, alteración de la memoria, pérdida de memoria, déficit cognitivo, déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención), que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto según las Fórmulas I, II, III o VI.

Los trastornos neurodegenerativos incluidos en los métodos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager), enfermedades de neuronas motoras, incluyendo esclerosis lateral amiotrófica, ataxias degenerativas, degeneración basal cortical, complejo de Guam de ALS-Parkinson-demencia, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías, afasia progresiva primaria, degeneración estriatonigrica, enfermedad de Machado-Joseph/ataxia espinocerebelosa tipo 3, degeneraciones olivopontocerebelosas, enfermedad de Gilles De La Tourette, parálisis bulbar, parálisis pseudobulbar, atrofia muscular espinal, atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis lateral primaria, paraplejía espástica familiar, enfermedad de Werdnig-Hoffman, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesis espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedades priónicas (tales como Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, Kuru e insomnio familiar mortal), y trastornos neurodegenerativos que resultan de isquemia o infarto cerebral, incluyendo oclusión por embolia y oclusión trombótica así como hemorragia intracraneal de cualquier tipo (incluyendo, pero sin limitarse a, epidural, subdural, subaracnoidea e intracerebral), y lesiones intracraneales e intravertebrales (incluyendo, pero sin limitarse a, contusión, penetración, cizallamiento, compresión y laceración).

Además, los agonistas de los receptores de $\alpha 7nACh$, tales como los compuestos de la presente invención, se pueden usar para tratar demencia relacionada con la edad y otras demencias y afecciones con pérdida de memoria, incluyendo pérdida de memoria relacionada con la edad, senilidad, demencia vascular, enfermedad de la materia blanca difusa (enfermedad de Binswanger), demencia de origen endocrino o metabólico, demencia por traumatismo craneal y daño cerebral difuso, demencia pugilística y demencia del lóbulo frontal. Véase, por ejemplo, el documento

WO 99/62505. De este modo, según la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para tratar un paciente, especialmente un ser humano, que sufre demencia relacionada con la edad y otras demencias y afecciones con pérdida de memoria, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto según las Fórmulas I, II, III o VI.

5 De este modo, según una realización adicional, la presente invención incluye usos para tratar pacientes que sufren alteración de la memoria debido a, por ejemplo, alteración cognitiva leve debido a envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismo craneal, apoplejía, hipoxia del SNC, senilidad cerebral, demencia multiinfarto, y otras afecciones neurológicas, así como enfermedades por VIH y
10 cardiovasculares, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según las Fórmulas I, II, III o VI.

Se sabe que la proteína precursora de amiloide (APP) y péptidos A β derivados de ella, por ejemplo A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂, y otros fragmentos, están implicados en la patología de la enfermedad de Alzheimer. Los péptidos A β ₁₋₄₂ no están implicados sólo en neurotoxicidad, sino también se sabe que inhiben la función transmisora colinérgica. Adicionalmente, se ha determinado que los péptidos A β se unen a los receptores de α 7nACh. De este modo, los
15 agentes que bloquean la unión de los péptidos A β a los α -7 nAChR son útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas. Véase, por ejemplo, el documento WO 99/62505. Además, la estimulación de los receptores de α 7nACh puede proteger a las neuronas frente a citotoxicidad asociada con péptidos A β . Véase, por ejemplo, Kihara, T. et al., Ann. Neurol., 1997, 42, 159.

De este modo, según una realización de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención
20 para la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir demencia en un paciente con Alzheimer, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según las Fórmulas I, II, III o VI para inhibir la unión de un péptido amiloide beta (preferiblemente A β ₁₋₄₂) con receptores de nACh, preferiblemente receptores de α 7nACh, lo más preferible receptores de α 7nACh humanos (así como el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para tratar y/o prevenir otras manifestaciones
25 clínicas de la enfermedad de Alzheimer, que incluyen, pero no se limitan a, déficits cognitivos y de lenguaje, apraxias, depresión, delirios y otros síntomas y signos neuropsiquiátricos, y anomalías del movimiento y del andar).

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para tratar otras enfermedades amiloidósicas, por ejemplo angiopatía cerebral hereditaria, amiloide
30 hereditaria no neuropática, síndrome de Down, macroglobulinemia, poliserositis familiar recurrente, síndrome de Muckle-Wells, mieloma múltiple, amiloidosis relacionada con el páncreas y el corazón, artropatía por hemodiálisis crónica, y amiloidosis finlandesa y de Iowa.

Además, se ha implicado a los receptores nicotínicos en el desempeño de un papel en la respuesta del organismo a la ingestión de alcohol. De este modo, los agonistas para receptores de α 7nACh se pueden usar en el tratamiento
35 de la retirada de alcohol, y en terapia anti-intoxicación. De este modo, según una realización de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para tratar un paciente para la retirada del alcohol, o para tratar un paciente con terapia anti-intoxicación, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto según las Fórmulas I, II, III o VI.

Los agonistas para los subtipos del receptor de α 7nACh también se pueden usar para la neuroprotección frente al
40 daño asociado con apoplejías e isquemia y excitotoxicidad inducida por glutamato. De este modo, según una realización de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para tratar un paciente para proporcionar neuroprotección frente a daño asociado con apoplejías e isquemia y excitotoxicidad inducida por glutamato, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto según las Fórmulas I, II, III o VI.

Como se señala anteriormente, los agonistas para los subtipos del receptor de α 7nACh también se pueden usar en
45 el tratamiento de la adicción a la nicotina, incluyendo cese del tabaquismo, para tratar el dolor, y para tratar el desfase horario, obesidad, diabetes, e inflamación. De este modo, según una realización de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para tratar un paciente que sufre adicción a la nicotina, dolor, desfase horario, obesidad y/o diabetes, o un método para inducir el
50 cese del tabaquismo en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto según las Fórmulas I, II, III o VI.

El reflejo inflamatorio es una respuesta del sistema nervioso autónomo a una señal inflamatoria. Al sentir un estímulo inflamatorio, el sistema nervioso autónomo responde a través del nervio vago liberando acetilcolina y activando los
55 receptores α 7 nicotínicos en macrófagos. Estos macrófagos a su vez liberan citocinas. Las disfunciones en esta ruta se han relacionado con enfermedades inflamatorias humanas que incluyen artritis reumatoide, diabetes y septicemia. Los macrófagos expresan el receptor α 7 nicotínico, y es probable que este receptor medie la respuesta antiinflamatoria colinérgica. Por lo tanto, los compuestos con afinidad por el receptor de α 7nACh en macrófagos

pueden ser útiles para enfermedades inflamatorias humanas, incluyendo artritis reumatoide, diabetes y septicemia. Véase, por ejemplo, Czura, C J et al., J. Intern. Med., 2005, 257(2), 156-66.

5 De este modo, según una realización de la invención, se proporciona el uso para tratar un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que sufre una enfermedad inflamatoria, tal como, pero sin limitarse a, artritis reumatoide, diabetes o septicemia, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto según las Fórmulas I, II, III o VI.

10 Además, debido a su afinidad por los receptores de $\alpha 7nACh$, se pueden usar derivados marcados radioactivamente de los compuestos de Fórmulas I, II, III o VI (por ejemplo, derivados marcados con C^{11} o F^{18}) en formación de neuroimágenes de los receptores en, por ejemplo, el cerebro. De este modo, usando tales agentes marcados radioactivamente se pueden realizar imágenes in vivo de los receptores usando, por ejemplo, la formación de imágenes por PET.

15 El estado de alteración de la memoria se manifiesta por la alteración de la capacidad para aprender nueva información, y/o la incapacidad para recordar información previamente aprendida. La alteración de la memoria es un síntoma principal de demencia, y también puede ser un síntoma asociado con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, VIH, enfermedad cardiovascular, y traumatismo craneal, así como disminución cognitiva relacionada con la edad.

20 De este modo, según una realización de la invención, se proporciona el uso de un compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para tratar un paciente que sufre, por ejemplo, alteración cognitiva leve (MCI), demencia vascular (VaD), disminución cognitiva asociada con la edad (AACD), amnesia asociada con cirugía a corazón abierto, parada cardíaca, y/o anestesia general, déficits de memoria por exposición temprana a agentes anestésicos, alteración cognitiva inducida por falta de sueño, síndrome de fatiga crónica, narcolepsia, demencia relacionada con SIDA, alteración cognitiva relacionada con epilepsia, síndrome de Down, demencia relacionada con alcoholismo, alteraciones de la memoria inducidas por drogas/sustancias, demencia pugilística (síndrome del boxeador), y demencia de animales (por ejemplo, perros, gatos, caballos, etc.), que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto según las Fórmulas I, II, III o VI.

25 Las dosis de los compuestos de la presente invención dependen de una variedad de factores, que incluyen el síndrome particular a tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, el perfil toxicológico, el perfil farmacocinético del compuesto, y la presencia de cualesquiera efectos secundarios perniciosos, entre otras consideraciones.

30 Los compuestos de la invención se pueden administrar a pacientes, por ejemplo mamíferos, particularmente seres humanos, a niveles de dosificación típicos habituales para agonistas de receptores $\alpha 7$ nicotínicos, tales como los compuestos agonistas de receptores $\alpha 7$ nicotínicos conocidos mencionados anteriormente. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar, en dosis individuales o múltiples, mediante administración oral en una cantidad de dosis de, por ejemplo, 0,0001-10 mg/kg/día, por ejemplo 0,01-10 mg/kg/día. Las formas farmacéuticas unitarias pueden contener, por ejemplo, 1-200 mg de compuesto activo. Para la administración intravenosa, los compuestos se pueden administrar en dosis individuales o múltiples.

35 Por supuesto, al llevar a cabo los procedimientos de la presente invención, se entenderá que la referencia a tampones, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares particulares no pretende ser limitante, sino que se ha de leer para que incluya todos los materiales relacionados que un experto de pericia normal en la técnica reconocería como de interés o valor en el contexto particular en el que se presenta la discusión. Por ejemplo, a menudo es posible sustituir un sistema tampón o medio de cultivo por otro, y todavía lograr resultados similares, si no idénticos. Los expertos en la técnica tendrán conocimiento suficiente de tales sistemas y metodologías para ser capaces, sin experimentación excesiva, de realizar tales sustituciones según servirán óptimamente para sus fines al usar los métodos y procedimientos descritos aquí.

40 Los compuestos de la invención también son útiles como intermedios para obtener otros compuestos del género inventivo. De este modo, por ejemplo, los compuestos que muestran una actividad relativamente baja son útiles también para preparar otros compuestos dentro del género inventivo.

45 La presente invención se describirá ahora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Al aplicar la descripción de estos ejemplos, debe tenerse claramente en cuenta que otras realizaciones y realizaciones diferentes de los métodos descritos según la presente invención no dudarán en insinuarse a los expertos en la técnica relevante.

En lo anterior y en los siguientes ejemplos, todas las temperaturas se dan sin corregir en grados Celsius; y, excepto que se indique de otro modo, todas las partes y porcentajes están en peso.

55 Los siguientes compuestos en los Ejemplos 1-54 se prepararon usando los siguientes procedimientos y

procedimientos adicionales descritos más abajo.

EJEMPLOS

Todos los espectros se registraron a 300 MHz en un RMN de Bruker Instruments, excepto que se señale de otro modo. Las constantes de acoplamiento (J) están en hercios (Hz), y los picos se dan con relación a TMS (δ 0,00 ppm). Las reacciones con microondas se realizaron usando un reactor de microondas Personal Chemistry Optimizer™ en viales para reactores de microondas de 2,5 ml o 5 ml de Personal Chemistry. Todas las reacciones se llevaron a cabo a 200°C durante 600 s, con el tiempo de mantenimiento fijo ON excepto que se señale de otro modo. Las resinas de intercambio iónico de ácido sulfónico (SCX) se adquirieron de Varian Technologies. La HPLC analítica se llevó a cabo en columnas Xterra RP₁₈ 3,5 μ de 4,6 mm x 100 mm usando un gradiente de 20/80 a 80/20 de agua (0,1% de ácido fórmico)/acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico) durante 6 min. La HPLC preparativa se llevó a cabo en columnas Xterra Prep RP₁₈ 5 μ de 30 mm x 100 mm usando un gradiente de 8 min. de 95/5 a 20/80 de agua (0,1% de ácido fórmico)/acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico). Las sales de hidrocloreto de las bicicloamidas se prepararon añadiendo una disolución etérea de ácido clorhídrico a una disolución metanólica de la amida bicíclica, seguido del aislamiento del precipitado resultante.

15 Procedimientos representativos

I. Síntesis de ácidos

Procedimiento 1

El Procedimiento 1 proporciona una preparación de ácidos bencisotiazol-3-carboxílicos sustituidos a partir de los tiofenoles correspondientes.

20 A una disolución de 3-metoxitiofenol (26,7 mmoles) en éter (20 ml) se añadió cloruro de oxalilo (43 mmoles) gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió hasta rt, y se concentró a vacío. El aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató con cloruro de aluminio (32,0 mmoles) en porciones. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min., se enfrió hasta rt, y se vertió sobre agua helada con agitación. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, con agua, y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo/hexano 4/1), que proporcionó 6-metoxi-1-benzotiofen-2,3-diona (47%) como un sólido naranja.

30 A una mezcla de la diona (0,44 mmoles) en disolución acuosa de hidróxido de amonio al 30% (2,0 ml) se añadió disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35% (0,2 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo durante 12 h. Los sólidos rosas precipitados se aislaron mediante filtración, se lavaron con agua, y se secaron a alto vacío para dar 6-metoxibencisotiazol-3-carboxamida (42%).

35 A una disolución de la amida (5,46 mmoles) en metanol (100 ml) se añadió hidróxido sódico 10 N (12 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h, se enfrió hasta rt, y se acidificó hasta pH < 2 mediante adición lenta de ácido clorhídrico conc. La capa orgánica se extrajo con diclorometano (2x) y se secó sobre sulfato de sodio. El producto bruto se purificó mediante cromatografía (diclorometano/metanol/ácido fórmico 300/50/1) para proporcionar el ácido 6-metoxi-1,2-bencisotiazol-3-carboxílico (89%) como un sólido rosa. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano según el procedimiento A.

Los siguientes ácidos se prepararon mediante este método:

Ácido 1,2-bencisotiazol-3-carboxílico.

40 Ácido 6-metoxi-1,2-bencisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-etoxi-1,2-bencisotiazol-3-carboxílico

Ácido 6-trifluorometoxi-1,2-bencisotiazol-3-carboxílico

Ácido 6-bromo-1,2-bencisotiazol-3-carboxílico

Ácido 7-metoxi-1,2-bencisotiazol-3-carboxílico

45 Procedimiento 2

El Procedimiento 2 proporciona un método para la conversión de isatinas sustituidas en los ácidos indazol-3-carboxílicos correspondientes.

La conversión de las isatinas sustituidas en los ácidos indazol-3-carboxílicos correspondientes es esencialmente el

mismo método como se describe para el ácido indazol-3-carboxílico: Snyder, H.R., et. al. J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2009. La isatina sustituida (22,1 mmoles) se diluyó con hidróxido sódico 1 N (24 ml) y se calentó a 50°C durante 30 min. La disolución burdeos se dejó enfriar hasta rt y se mantuvo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se trató con una disolución de nitrito de sodio a 0°C (22,0 mmoles) en agua (5,5 ml). Esta disolución se añadió a través de una pipeta sumergida por debajo de la superficie de una disolución agitada vigorosamente de ácido sulfúrico (2,3 ml) en agua (45 ml) a 0°C. La adición duró 15 min., y la reacción se mantuvo durante 30 min. adicionales. Una disolución fría (0°C) de cloruro de estaño (II) dihidratado (52,7 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (20 ml) se añadió a la mezcla de reacción durante 10 min., y la mezcla de reacción se mantuvo durante 60 min. Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración, se lavaron con agua, y se secaron para dar un balance de masas cuantitativo. El sólido se recrystalizó en ácido acético (20 ml/g) para proporcionar el ácido como un sólido amarillo claro. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano según el procedimiento A.

Los siguientes ácidos se prepararon usando este método:

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

Ácido 5-metoxi-1*H*-indazol-3-carboxílico.

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

Procedimiento 3

El Procedimiento 3 proporciona un método para la preparación de 5-nitroindazol-3-ácido a partir de indazol-3-ácido.

La conversión de éster etílico del indazol-3-ácido en ácido 5-nitroindazol-3-carboxílico es esencialmente el mismo método como se describe para éster metílico del ácido 3-nitrobenzoico: Kamm, O.; Segur, J.B. Org. Syn. Coll. Vol 1, 1941, 372. Se disolvió indazol-3-carboxilato de etilo (73,7 mmoles) en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado, y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (12 ml) y ácido nítrico al 70% (12 ml), durante el transcurso de 1 h. La mezcla se agitó durante 1 hora adicional a 0°C, y se vertió sobre hielo machacado (200 g). El sólido se recogió mediante filtración a vacío, se lavó con varias porciones de agua y se secó a vacío. El sólido seco se suspendió en 250 ml de acetonitrilo, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y el sólido se recogió y se secó a vacío para proporcionar 5-nitroindazol-3-carboxilato de etilo (53%) como un sólido incoloro. El éster se añadió a una disolución de hidróxido de sodio 10 N, y la suspensión se calentó hasta 60°C. Después de 2 h, la disolución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se acidificó hasta pH ~ 2. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua, y se secaron para proporcionar el ácido como un sólido amarillo claro. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano según el procedimiento A.

Procedimiento 4

El Procedimiento 4 proporciona un método para el acoplamiento entre los ésteres carboxílicos bromados y reactivos de cinc para formar derivados alquil- y aril-sustituídos.

Una vasija de reacción para microondas de 5 ml se cargó con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,030 mmoles, 0,1 eq.) y el bromoéster (0,30 mmoles). La vasija se vació y se volvió a llenar con gas argón. En una vasija de reacción separada, se añadió una disolución del reactivo de Grignard (1,2 mmoles, 4 eq.) a una disolución de cloruro de cinc 0,5 M (1,2 mmoles, 4 eq.) en tetrahidrofurano a rt. La suspensión se mantuvo durante 30 min., y todo el contenido se transfirió a la vasija de reacción vía una cánula. La vasija se cerró herméticamente y se sometió a irradiación de microondas a 100°C durante 600 s. La reacción se paralizó con ácido acético (0,5 ml) y se concentró. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano/metanol 9/1 (5 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (1/1 hasta 0/1 hexano/acetato de etilo) para proporcionar el éster. El éster se añadió a una disolución de hidróxido de sodio 2 N, y la suspensión se calentó hasta 60°C. Después de 2 h, la disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se acidificó hasta pH ~ 2. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua, y se secaron para proporcionar el ácido como un sólido blanquizco a amarillo claro. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano según el procedimiento A.

El reactivo de Grignard de tiazol está comercialmente disponible. Como alternativa, el aril-litio y el reactivo de aril-cinc correspondiente se pueden generar según el procedimiento esquematizado por Reeder, M.R.; et. al. Org. Proc. Res. Devel. 2003, 7, 696. Los reactivos cínquicos de oxazol, y reactivos relacionados, se prepararon según este procedimiento.

Los siguientes ácidos se prepararon según este método:

Ácido 5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.

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

Ácido 5-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.

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

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

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

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

Ácido 5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-ciclopropil-1,2-bencisotiazol-3-carboxílico.

Procedimiento 5

10 El Procedimiento 5 proporciona un método para la preparación de ácidos indazol carboxílicos a partir de bromometilanilinas. (Véase, George V. DeLucca, patente U.S. nº 6.313.110).

15 A una disolución enfriada (baño de agua/hielo) de bromometilanilina (1,00 equiv.) en cloroformo (1,5 ml/mol) se añadió anhídrido acético (2,27 equiv.), manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió acetato de potasio (0,29 eq), seguido de nitrito de isoamilo (2,15 equiv.). La mezcla de reacción se calentó toda la noche a reflujo. Los volátiles se eliminaron en un evaporador giratorio a vacío. Se añadió agua (0,65 l/mol) al residuo, y la mezcla se concentró nuevamente a vacío. Se añadió ácido clorhídrico (11 N, 1 l/mol) al residuo, y la mezcla se agitó vigorosamente y se calentó hasta 50°C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y el pH se ajustó hasta 10 con hidróxido sódico acuoso al 50% mientras se mantiene la temperatura por debajo de 25°C. La mezcla se diluyó con agua (0,65 l/mol) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,2 l/mol). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 l/mol) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución orgánica se filtró a través de un tapón de gel de sílice. El tapón se eluyó posteriormente con acetato de etilo. El disolvente se eliminó en un evaporador giratorio a vacío, y el residuo se trituró con heptano (1 l/mol). El material sólido se recogió mediante filtración, se enjuagó con heptano, y se secó para proporcionar el bromoindazol con un rendimiento de 60-70%.

25 A una disolución del bromoindazol (1,00 equiv.) en THF anhidro (7 l/mol) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1,11 equiv.) en varias porciones a temperatura ambiente. La disolución resultante se agitó 30 min a temperatura ambiente, después se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió *sec*-butil-litio (1,3 M en ciclohexano, 2,11 equiv.) a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura por debajo de -50°C. La mezcla se agitó 2 h a -50°C. Se burbujeó dióxido de carbono anhidro a través de la mezcla de reacción a una temperatura por debajo de -40°C durante 1 h. Se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente, a la vez que se mantenía un caudal constante de dióxido de carbono a través de la mezcla. Se añadió salmuera (6 l/mol), y el pH de la mezcla se ajustó hasta 5 con ácido clorhídrico conc. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tibio (3 x 8 l/mol). Los extractos combinados se lavaron con un pequeño volumen de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, o mediante cristalización, para proporcionar el ácido con un rendimiento de 30-60%. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano según el procedimiento A.

El siguiente ácido se preparó mediante este método:

Ácido 1*H*-indazol-4-carboxílico.

Procedimiento 6:

40 El Procedimiento 6 detalla la preparación de ácido bencisoxazol-3-carboxílico a partir de 2,5-dibromonitrobenzoceno.

45 Se añadió malonato de dietilo (12,6 g, 79 mmoles) a una suspensión de hidruro de sodio (3,16 g, 132 mmoles) en dimetilsulfóxido (60 ml) durante 30 min. La temperatura de la reacción aumentó hasta 60°C, y la mezcla se aclaró. Se añadió 1,4-dibromo-2-nitrobenzoceno (10 g, 36,0 mmoles), y la disolución se mantuvo durante 2 h a 100°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta rt, y se vertió en hielo (300 g-400 g). Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración, y se secaron para proporcionar 11,0 g del producto (89%).

El éster (11,0 g, 32,0 mmoles) se diluyó con una disolución 2 N de hidróxido sódico (32 ml, 63 mmoles), y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 h. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml) y se acidificó. Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración y se secaron para proporcionar 7,00 g del ácido (89%).

Se añadió ácido sulfúrico (1 ml) a una disolución del ácido (7,00 g, 27,0 mmoles) en etanol (60 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo, se mantuvo durante 2 h, y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (250 ml) y carbonato de sodio saturado (50 ml), y la capa orgánica se lavó con carbonato de sodio saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró para proporcionar 8,00 g (98%) del éster como un líquido.

En atmósfera de N₂, se formó etilato de sodio con sodio (33,5 g, 1,46 mmoles) en etanol (1,0 l).

Se añadió nitrito de isoamilo (225 ml) a una disolución del éster (420 g, 1,46 moles) en etanol (3 l) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 10 l, y la mezcla se calentó hasta 60°C. Se añadió gota a gota una disolución de etóxido de sodio, preparada a partir de sodio metálico (33,5 g, 1,46 mmoles) en etanol (1 l), y la mezcla de reacción se mantuvo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta rt, y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (4 x 2 l), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1 l) y salmuera (2 x 1 l) y se secaron (sulfato de sodio). El residuo se purificó mediante cromatografía (hexano/acetato de etilo 1/1 hasta 0/1) para proporcionar 110 g del producto (28%).

Se añadieron paladio al 10% sobre carbón (1,5 g) y trietilamina (7,5 g, 82,4 mmoles) a una disolución de 6-bromobencisoxazol-3-carboxilato de etilo (20 g, 0,081 moles) en etanol (300 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La atmósfera de nitrógeno se eliminó mediante evacuación y se sustituyó por gas hidrógeno, y la mezcla de reacción se mantuvo durante 1 hora. La atmósfera de hidrógeno se eliminó mediante evacuación y se sustituyó por gas nitrógeno, y el paladio se eliminó mediante filtración a través de Celite. La torta del filtro se lavó con etanol (3 x 50 ml), y los filtrados se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (200 ml), y la disolución se lavó con agua (4 x 50 ml), se secó (sulfato de sodio) y se evaporó para proporcionar 13,0 g del producto como un sólido amarillo (96%). El éster se saponificó usando hidróxido sódico para proporcionar el ácido. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano según el procedimiento A.

Referencia bibliográfica: Angell, R.M.; Baldwin, I.R.; Bamborough, P.; Deboeck, N.M.; Longstaff, T.; Swanson, S., documento WO 04/010995 A1.

El siguiente ácido se preparó usando este método:

Ácido 1,2-bencisoxazol-3-carboxílico.

Procedimiento 7

El Procedimiento 7 proporciona un método para el atrapamiento de indazol aril-litios con cetonas y el acoplamiento con 3-aminoquinuclidina para formar derivados heterocíclicos.

Se preparó 6-bromoindazol-3-carboxilato de *tert*-butilo a partir del ácido mediante reacción con un exceso de 2 veces de dicarbonato de di-*tert*-butilo, seguido de tratamiento con hidróxido sódico. A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%) (4,8 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0°C se añadió lentamente una disolución de 6-bromoindazol-3-carboxilato de *tert*-butilo (4,0 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml). Después de agitar durante 0,5 h a 0°C, la mezcla se enfrió hasta -78°C, y se añadió una disolución 1,7 M de *tert*-butil-litio en pentano (5,1 mmoles). Después de 0,5 h a -78°C, se añadió gota a gota una disolución de tetrahidropiran-4-ona (5 mmoles) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y se calentó hasta 0°C. La mezcla de reacción se paralizó con cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo/hexanos 70/30) para producir éster *tert*-butílico del ácido 6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico (68%) como un sólido incoloro.

Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico (0,86 mmoles) en ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar ácido 6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico (76%).

Se recogió éster *tert*-butílico del ácido 6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico (1,0 mmoles) en ácido trifluoroacético (5 ml), trietilsilano (2 ml), y diclorometano (3 ml), y la mezcla se puso a reflujo durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar ácido 6-(tetrahidropiran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico (60%) como un sólido bronceado.

Los ácidos se acoplaron con 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano según el procedimiento A.

Los siguientes ácidos se prepararon usando este método:

Ácido 5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.

Procedimiento 8

- 5 El Procedimiento 8 proporciona un método para la preparación de 6-nitroindazol-3-ácido y el acoplamiento con biciclobases para formar derivados nitrosustituídos.

Una vasija de reacción de microondas de 5 ml se cargó con 3-yodo-6-nitroindazol (1 mmol), cianuro de cobre (I) (2 mmoles) y *N,N*-dimetilformamida (3 ml). La vasija se cerró herméticamente y se sometió a irradiación de microondas a 185°C durante 600 s. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), y la mezcla se filtró a través de Celite. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró para dar 122 mg de una mezcla 10/1 de 3-ciano-6-nitroindazol y 6-nitroindazol como un sólido amarillo. La mezcla 10/1 de 3-ciano-6-nitroindazol y 6-nitroindazol se disolvió en hidróxido sódico 10 N, y la disolución naranja brillante se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se acidificó cuidadosamente (pH = 1) con ácido clorhídrico 3 N. El sólido se aisló y se trituró con EtOAc para proporcionar 51 mg de ácido 6-nitroindazol-3-carboxílico como un sólido marrón. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano según el procedimiento A.

El siguiente ácido se preparó usando este método:

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

Procedimiento 9

- 20 El Procedimiento 9 proporciona un método para la preparación de 5-difluorometoxiindazol-3-ácido a partir de 3-bromo-4-nitrofenol.

Se añadió 3-bromo-4-nitrofenol (10,0 mmoles) a una suspensión de hidróxido sódico (29,0 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml), y la suspensión se mantuvo durante 15 min. a rt. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se trató con clorodifluoroacetato de etilo (20,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 h y se concentró. El residuo se diluyó con agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para proporcionar el éter difluorometílico con un rendimiento de 75% como un aceite amarillo.

Se añadió gota a gota malonato de dietilo (328 mmoles) a una suspensión de hidruro de sodio (328 mmoles) en dimetilsulfóxido (40 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se mantuvo durante 0,5 h. Se añadió gota a gota una disolución del éter difluorometílico (149 mmoles) en dimetilsulfóxido (80 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 5 h. La disolución enfriada se vertió sobre agua helada, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para dar el diéster bruto con un rendimiento de 112% como un aceite. Se combinaron el diéster (167 mmoles), hidróxido sódico (500 mmoles), y agua (335 ml), y se calentaron a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta rt, y la capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 100 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó con precaución hasta 1 con ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La suspensión se enfrió hasta 5°C, y los sólidos se recogieron mediante filtración y se secaron para proporcionar el ácido con un rendimiento de 61%.

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (203 mmoles) a etanol (300 ml) a 0°C. Después de 0,5 h, se añadió el ácido (101 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre diclorometano (200 ml) y bicarbonato de sodio saturado (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 200 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para proporcionar el éster con un rendimiento de 60% como un aceite marrón.

El éster (60,4 mmoles) se disolvió en etanol (103 ml), se diluyó con agua (71 ml), y se trató con cloruro de amonio (243 mmoles) y hierro en polvo (301 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 minutos y la suspensión se filtró a través de Celite, y la torta del filtro se lavó con etanol tres veces. El filtrado se concentró, el residuo se suspendió en ácido clorhídrico 2 N y se agitó vigorosamente durante 0,5 h. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml), y el pH se ajustó hasta 9-10 con hidróxido sódico 5 M. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio). Se añadieron anhídrido acético (392 mmoles), nitrito de isoamilo (291 mmoles), y acetato de potasio (51,0 mmoles) a la capa orgánica, y la suspensión se calentó a reflujo durante 16 h. La disolución se evaporó, y el residuo se repartió entre bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y diclorometano (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron

para proporcionar el éster N-acetilindazólico con un rendimiento de 79% como un aceite marrón.

5 Se combinaron el éster (63,8 mmoles), hidróxido sódico (193 mmoles), y agua (65 ml), y la reacción se mantuvo durante 24 h a 60°C. Después de enfriar hasta rt, la capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 50 ml). La capa acuosa se ajustó hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y diclorometano, y se secaron para proporcionar el ácido con un rendimiento de 27%. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano según el procedimiento A.

El siguiente ácido se preparó según este método:

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

Procedimiento 10

10 El Procedimiento 10 proporciona un método para la preparación de 6-difluorometoxiindazol-3-ácido a partir de 4-nitrofenol.

15 Se añadió 4-nitrofenol (162 mmoles) a una suspensión de hidróxido sódico (485 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml), y la suspensión se mantuvo durante 15 min. a rt. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se trató con clorodifluoroacetato de etilo (329 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 h y se concentró. El residuo se diluyó con agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para proporcionar el éter difluorometílico con un rendimiento de 59% como un aceite amarillo.

20 El nitro éter (149 mmoles) se disolvió en etanol (37,5 ml), se diluyó con agua (25 ml), y se trató con cloruro de amonio (84,7 mmoles) y polvo de hierro (105 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos, y la suspensión se filtró a través de Celite. La torta del filtro se lavó con etanol tres veces, y los filtrados combinados se concentraron. El residuo se disolvió en agua, y el pH se ajustó hasta 9-10 con hidróxido sódico 5 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron hasta un aceite amarillo. El aceite se disolvió en anhídrido acético (23,5 mmoles), y la mezcla de reacción se mantuvo a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración, se lavaron con agua, y se secaron para proporcionar la acetamida con un rendimiento de 62% como un sólido amarillo claro.

25 Se añadió anhídrido acético (19,6 mmoles) a una disolución de la acetamida (13,2 mmoles) en cloroformo (20 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo. Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (16,0 mmoles), y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 30 min. La disolución enfriada se diluyó con agua (20 ml), y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para proporcionar la nitro-amida con un rendimiento de 83%.

30 Se combinaron la amida (11,0 mmoles), hidróxido sódico (43,8 mmoles), y agua (10 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo durante 1,5 horas a 60°C. La reacción se dejó enfriar hasta rt, y los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración, y se lavaron con agua, y se secaron para proporcionar la anilina con un rendimiento de 98% como un sólido amarillo claro.

35 La anilina (15,7 mmoles) se mezcló con ácido bromhídrico al 40% (14,3 g) y agua (10 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 80-90°C a fin de disolver completamente la anilina. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió una disolución de nitrito de sodio (23,2 mmoles) en agua (5,3 ml) durante un período de 15 min. La disolución se mantuvo durante 40 minutos a 0-5 °C y se filtró. Se disolvió bromuro de cobre (I) (18,8 mmoles) en ácido bromhídrico al 40% (21 ml), y se enfrió hasta 0°C. La disolución de la diazosal se añadió lentamente a la disolución de cobre, y la mezcla se mantuvo durante 30 min. a 0-10°C. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 30 min. y después a 100°C durante 10 min. para asegurar la terminación. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta rt y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico 1 M, con agua, con ácido clorhídrico 1 N, y con agua. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el nitrobromuro con un rendimiento de 76% como un sólido amarillo claro.

40 Se añadió gota a gota malonato de dietilo (25,7 mmoles) a una suspensión de hidruro de sodio (25,8 mmoles) en dimetilsulfóxido (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se mantuvo durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución del nitrobromuro (11,7 mmoles) en dimetilsulfóxido (7 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 5 h. La disolución enfriada se vertió sobre agua helada, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para dar el diéster bruto como un aceite. Se combinaron el diéster (11,7 mmoles), hidróxido sódico (35 mmoles), y agua (20 ml) y se calentaron a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta rt, y la capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 100 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó con precaución hasta 1 con ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 h. La suspensión se enfrió hasta 0°C, y los sólidos

se recogieron mediante filtración y se secaron para proporcionar el ácido con un rendimiento de 64%.

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (15,3 mmoles) a etanol (50 ml) a 0°C. Después de 30 min., se añadió el ácido (7,69 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y bicarbonato de sodio saturado (10 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para proporcionar el éster con un rendimiento de 94% como un aceite marrón.

Se añadió anhídrido acético (6,0 ml) a una suspensión del éster (3,64 mmoles), y ácido acético (7,0 ml) a 0°C. Se añadió polvo fino de cinc (14,6 mmoles) en porciones durante 15 min., y la mezcla de reacción se mantuvo durante 30 min. a 0°C, y después durante 1,5 h a rt. Se añadió polvo de cinc adicional (6,15 mmoles), y la reacción se mantuvo durante 3 h. La suspensión se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para proporcionar la acetamida con un rendimiento de 92% como un aceite marrón.

Se añadieron anhídrido acético (13,7 mmoles), nitrito de isoamilo (13,7 mmoles), y acetato de potasio (2,04 mmoles) a una disolución de la acetamida (3,92 mmoles) en cloroformo (20 ml), y la suspensión se calentó a reflujo durante 16 h. La disolución se evaporó, y el residuo se repartió entre bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y diclorometano (20 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para proporcionar el éster N-acetilindazólico como un aceite marrón.

Se combinaron el éster (3,36 mmoles), hidróxido sódico (10 mmoles) y agua (5 ml), y la reacción se mantuvo durante 24 h a 60°C. Después de enfriar hasta rt, la capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 30 ml). La capa acuosa se ajustó hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, y los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y diclorometano, y se secaron para proporcionar el ácido con un rendimiento de 26%. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano según el procedimiento A.

El siguiente ácido se preparó según este método:

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

Procedimiento 11

El Procedimiento 11 proporciona un método para la preparación de ácidos alcoxi indazólicos a partir de los benciloxi indazol ésteres correspondientes usando condiciones de Mitsunobu.

Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,618 mmoles) a una disolución de 5-hidroxi-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1*H*-indazol-3-carboxilato de etilo (0,594 mmoles), 1-metil-3-pirrolidinol (0,594 mmoles) y trifetilfosfina (0,594 mmoles) en tetrahydrofurano (3,6 ml). La reacción se mantuvo durante 16 h y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (100/0 a 90/10 acetato de etilo/[70/30/2 acetato de etilo/metanol/dimetiletilamina] para proporcionar el producto del éter con un rendimiento de 49%. El éster se saponificó para proporcionar el ácido, que se acopló con 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano según el procedimiento A.

El siguiente ácido se preparó según este método:

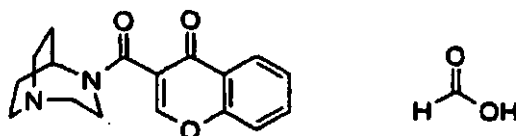
Ácido 5-(tetrahydro-2*H*-piran-4-iloxi)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1*H*-indazol-3-carboxílico.

II. Procedimientos de acoplamiento y derivatización

Procedimiento A Representativo.

El Procedimiento A proporciona un método para el acoplamiento entre biciclobases y ácidos carboxílicos para formar derivados de carboxamida.

Ejemplo 1: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-4*H*-cromen-4-ona (para comparación)

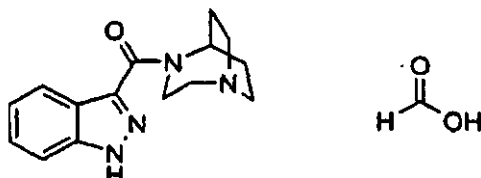


Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,01 mmoles) a una disolución del ácido carboxílico (0,502 mmoles), 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano (0,502 mmoles) y HATU (0,603 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 25°C, y la mezcla de reacción se mantuvo durante 10 h. La mezcla de reacción se cargó en una columna SCX, se lavó con

metanol, y el producto se eluyó usando una disolución 2N de amoníaco en metanol. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto con un rendimiento de 25%. RMN ^1H (CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 9,0, 1,6$, 1H), 7,86 (td, $J = 7,2, 1,7$, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5$, 1H), 7,56 (td, $J = 7,1, 1,0$, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,61-3,42 (m, 6H), 2,40-2,12 (m, 4H); LC/MS (EI) t_R 1,76 min, m/z 299 ($\text{M}^+ + 1$).

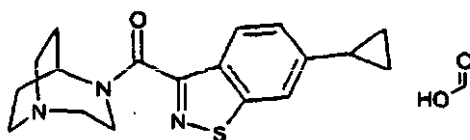
5 Usando este procedimiento general, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 2: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol.



Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 29%. LC/MS (EI) t_R 2,4 min, m/z 271 ($\text{M}^+ + 1$).

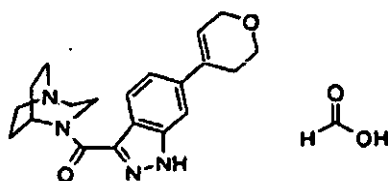
Ejemplo 3: hidroformiato de 6-ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol



10

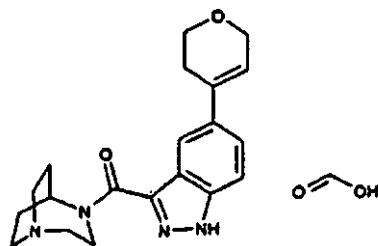
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 70%. LC/MS (EI) t_R 4,75 min, m/z 328 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 4: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol.



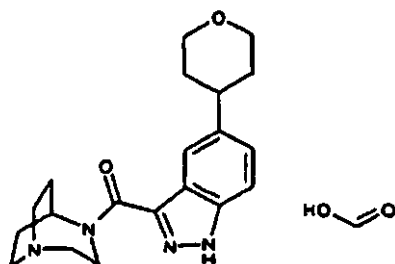
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 2,43 min, m/z 353 ($\text{M}^+ + 1$).

15 **Ejemplo 5: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol.**



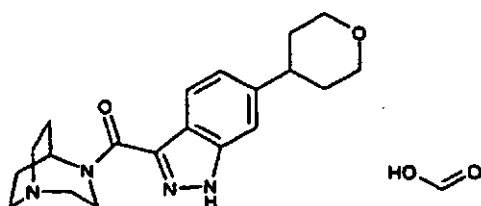
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 2,42 min, m/z 353 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 6: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol.



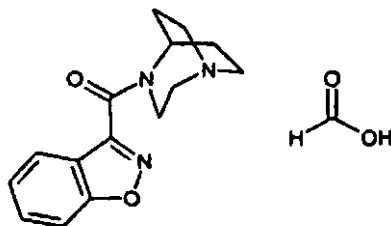
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 2,41 min, m/z 355 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 7: hidroforniato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-inazol.



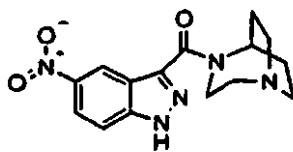
5 Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 2,44 min, m/z 355 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 8: hidroforniato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol.



Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 3,78 min, m/z 272 ($M^+ + 1$).

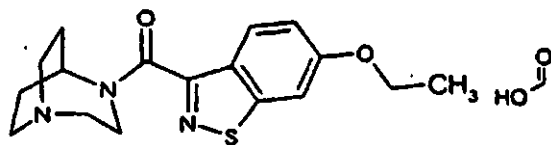
Ejemplo 9: 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(nitro)-1H-indazol.



10

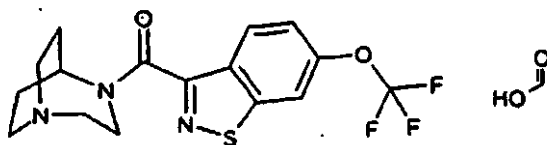
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 60%. LC/MS (EI) t_R 1,33 min, m/z 316 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 10: hidroforniato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-bencisotiazol.



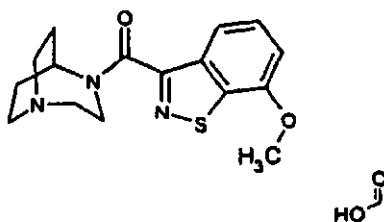
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 70%. LC/MS (EI) t_R 3,44 min, m/z 331 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 11: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-bencisotiazol.



Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 70%. LC/MS (EI) t_R 4,41 min, m/z 372 (M^+ +1).

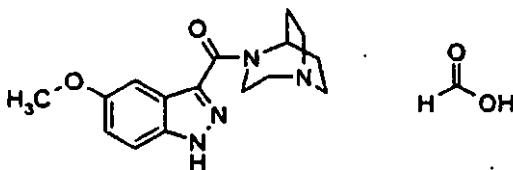
Ejemplo 12: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-bencisotiazol.



5

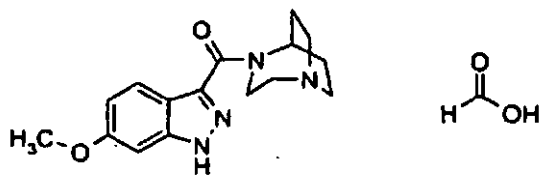
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 66%. LC/MS (EI) t_R 2,94 min, m/z 318 (M^+ +1).

Ejemplo 13: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(metoxi)-1H-indazol.



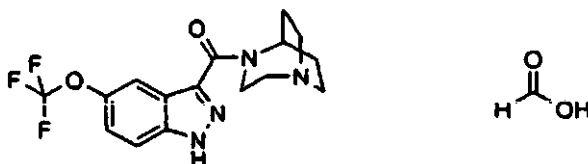
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 60%. LC/MS (EI) t_R 3,55 min, m/z 301 (M^+ +1).

10 **Ejemplo 14: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(metoxi)-1H-indazol.**



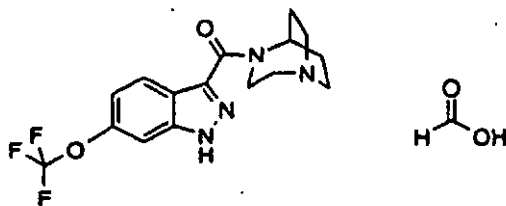
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 3,02 min, m/z 301 (M^+ +1).

Ejemplo 15: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol.



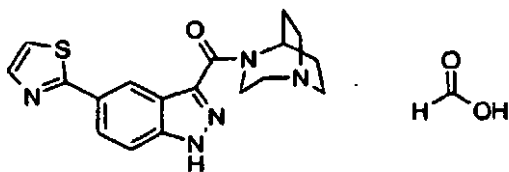
15 Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 40%. LC/MS (EI) t_R 4,42 min, m/z 355 (M^+ +1).

Ejemplo 16: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1H-indazol.



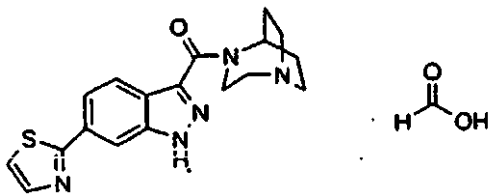
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 30%. LC/MS (EI) t_R 4,33 min, m/z 355 (M^+ +1).

Ejemplo 17: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonyl)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol.



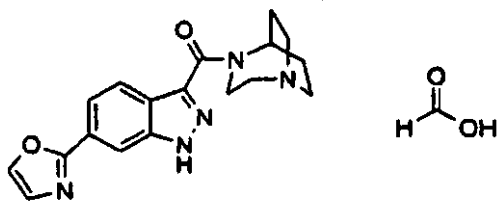
5 Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 80%. LC/MS (EI) t_R 3,18 min, m/z 354 (M^+ +1).

Ejemplo 18: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonyl)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol.



Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 2,45 min, m/z 354 (M^+ +1).

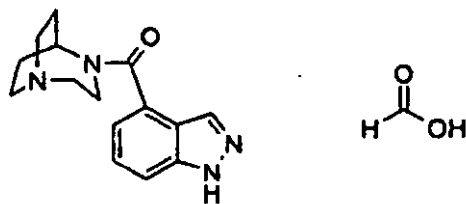
Ejemplo 19: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonyl)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol.



10

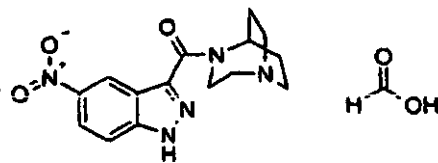
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 2,45 min, m/z 338 (M^+ +1).

Ejemplo 20: hidroformiato de 4-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonyl)-1H-indazol.



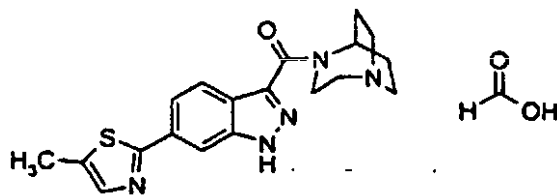
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 74%. LC/MS (EI) t_R 1,61 min, m/z 272 (M^+ +1).

15 **Ejemplo 21:** hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonyl)-5-(nitro)-1H-indazol.



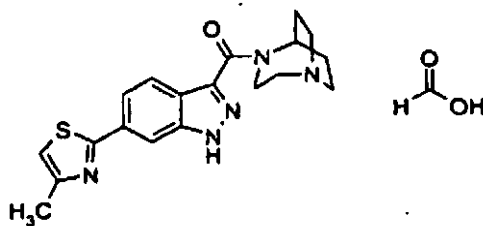
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 60%. LC/MS (EI) t_R 1,32 min, m/z 316 (M^+ +1).

Ejemplo 22: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol.



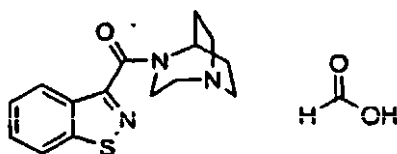
5 Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 3,55 min, m/z 368 (M^+ +1).

Ejemplo 23: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol.



Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 3,20 min, m/z 368 (M^+ +1).

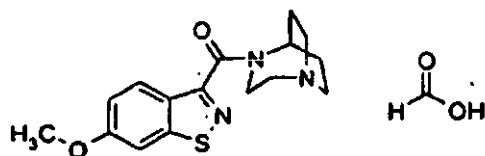
Ejemplo 24: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol.



10

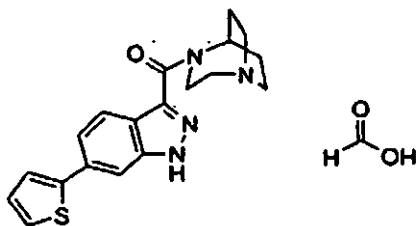
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 80%. LC/MS (EI) t_R 2,44 min, m/z 288 (M^+ +1).

Ejemplo 25: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(metoxi)-1,2-bencisotiazol.



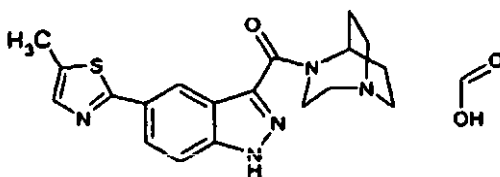
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 70%. LC/MS (EI) t_R 3,82 min, m/z 318 (M^+ +1).

15 **Ejemplo 26:** hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(2-tienil)-1*H*-indazol.



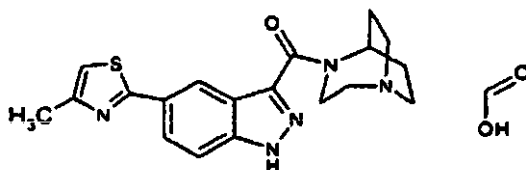
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 3,78 min, m/z 353 (M^+ +1).

Ejemplo 27: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol.



5 Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 3,24 min, m/z 368 (M^+ +1).

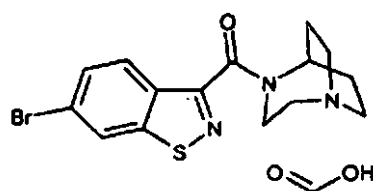
Ejemplo 28: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol.



Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 3,03 min, m/z 368 (M^+ +1).

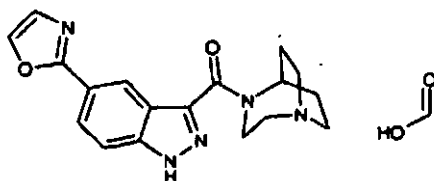
Ejemplo 29: hidroformiato de 6-bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol

10



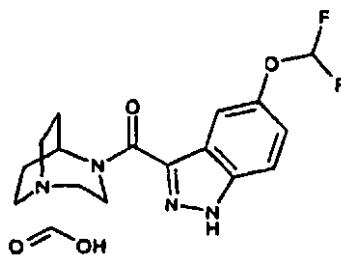
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 64%. LC/MS (EI) t_R 3,69 min, m/z 367 (M^+ +1).

Ejemplo 30: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol



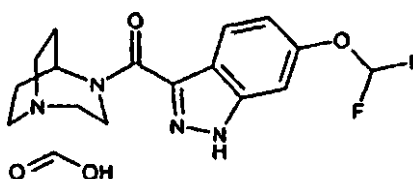
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 2,5 min, m/z 338 (M^+ +1).

15 **Ejemplo 31: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(difluorometoxi)-1H-indazol**



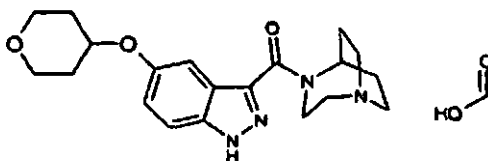
Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 6%. LC/MS (EI) t_R 4,62 min, m/z 337 (M^+ +1).

Ejemplo 32: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonyl)-6-(difluorometoxi)-1H-indazol



5 Preparado mediante el Procedimiento A con un rendimiento de 6%. LC/MS (EI) t_R 2,13 min, m/z 337 (M^+ +1).

Ejemplo 33: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonyl)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1H-indazol

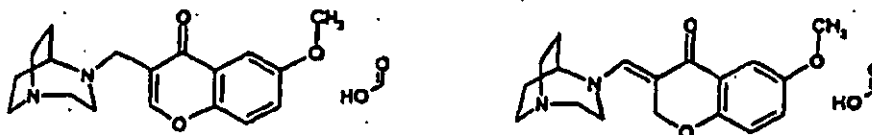


10 Preparado mediante el Procedimiento A, seguido de exposición a ácido clorhídrico acuoso, con un rendimiento de 17%. LC/MS (EI) t_R 4,27 min, m/z 370 (M^+ +1).

Procedimiento B representativo.

El Procedimiento B proporciona un método para el acoplamiento entre aminas de biclobases y carboxaldehidos para formar derivados de aminas terciarias.

15 **Ejemplo 34: mezcla de hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4H-cromen-4-ona e hidroformiato de (3E)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-6-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona (para comparación)**



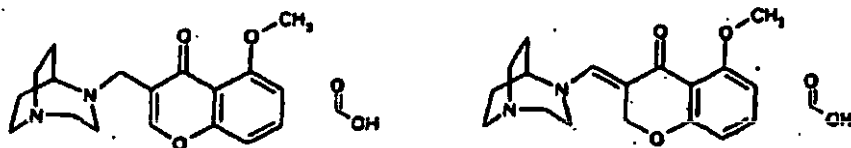
20 Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,0980 mmoles) a una disolución de 6-metoxi-4-oxo-4H-cromen-3-carbaldehído (0,490 mmoles) y 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano (0,490 mmoles) en metanol (3,00 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo durante 10 h. La mezcla de reacción se transfirió a una columna SCX, se lavó con metanol, y el producto se eluyó usando una disolución 2N de amoníaco en metanol. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto con un rendimiento de 4%, como una mezcla de los productos de reducción 1,2 y 1,4. RMN 1H (CD_3OD) δ 8,27 (s, 0,5H), 8,21 (s, 0,5 H), 7,56 (d, J = 9,0, 0,5H), 7,54 (d, J = 2,9, 0,5H), 7,38 (dd, J = 9,0, 3,0, 0,5H), 6,89 (d, J = 2,9, 0,5H), 6,76 (dd, J = 8,9, 2,9, 0,5H), 6,68 (d, J = 8,9, 0,5H), 4,87 (s, 1H), 4,27-4,22 (m, 0,5H), 4,07-4,01 (m, 0,5H), 3,89 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,46-3,29 (m, 3,5H), 3,11-2,46 (m, 3,5H),

25

2,53-2,19 (m, 3H), 2,09-1,93 (m, 3H); LC/MS (EI) t_R 1,55 min, m/z 315 (M^+ +1).

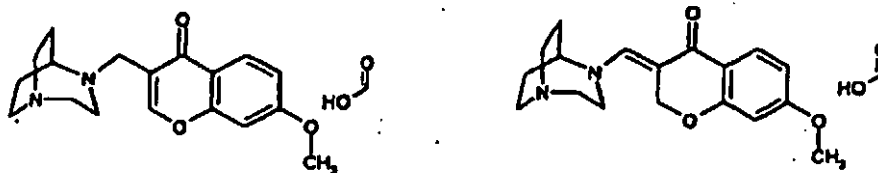
Usando este procedimiento general, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 35: mezcla de hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-5-(metoxi)-4H-cromen-4-ona e hidroformiato de (3E)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-5-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona (para comparación)



Preparado mediante el Procedimiento B con un rendimiento de 4%. LC/MS (EI) t_R 1,35 min, m/z 315 (M^+ +1).

Ejemplo 36: mezcla de hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-7-(metoxi)-4H-cromen-4-ona e hidroformiato de (3E)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-7-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona (para comparación)

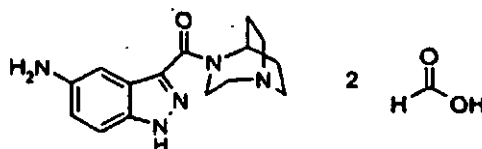


Preparado mediante el Procedimiento B con un rendimiento de 3%. LC/MS (EI) t_R 1,51 min, m/z 315 (M^+ +1).

Procedimiento C representativo.

El Procedimiento C proporciona un método para la reducción de carboxamidas de nitro bicyclobases para formar derivados de anilina.

Ejemplo 37: dihidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-carbonil)-1H-indazol-5-amina.

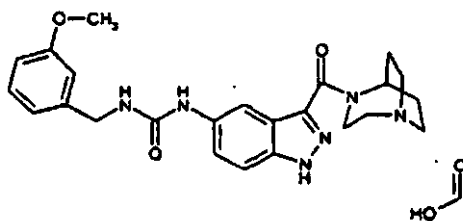


Se añadió paladio al 10% sobre carbón (200 mg) a una disolución de (1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)-(5-nitro-1H-indazol-3-il)-metanona (3,8 mmoles) en metanol (100 ml). La mezcla de reacción se mantuvo en una atmósfera de gas hidrógeno (60 psi) durante 16 h. El catalizador se separó entonces mediante filtración (Celite), la torta del filtro se lavó con metanol, y los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el producto con un rendimiento de 89%. RMN 1H (CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 6H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,20-1,90 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 1,53 min, m/z 286 (M^+ +1).

Procedimiento D representativo.

El Procedimiento D proporciona un método para el acoplamiento entre carboxamidas de amino bicyclobases e isocianatos para formar derivados de urea.

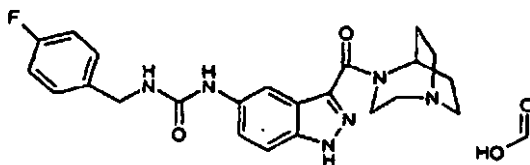
Ejemplo 38: hidroformiato de N-[3-(1,3-diazabicyclo[3.2.2]non-3-il-carbonil)-1H-indazol-5-il]-N'-(3-metoxibencil)urea.



5 Se añadió isocianato de 3-metoxibencilo (0,53 mmoles) a una disolución de la amina (100 mg, 0,4 mmoles) en piridina (4 ml), y la mezcla resultante se mantuvo a rt durante 16 H. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto con un rendimiento de 60%, y producto el bis-acilado con un rendimiento de 20%. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,35 (ancho, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,0, 1H), 7,43 (d, J = 9,0, 1H), 7,24 (dd, J = 6,0, 9,0, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,60-3,40 (m, 6H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 2H); LC/MS (EI) *t_R* 3,99 min, *m/z* 449 (M⁺+1).

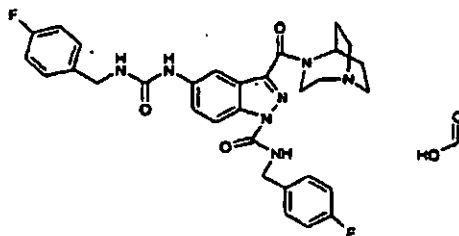
Usando este procedimiento general, se prepararon los siguientes compuestos:

10 **Ejemplo 39:** hidroformiato de *N*-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]-*N'*-(4-fluorobencil)urea.



Preparado mediante el Procedimiento D con un rendimiento de 30%. LC/MS (EI) *t_R* 3,52 min, *m/z* 437 (M⁺+1).

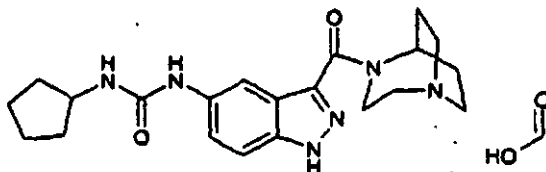
Ejemplo 40: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-*N*-(4-fluorobencil)-5-(((4-fluorobencil)amino)carbonil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxamida



15

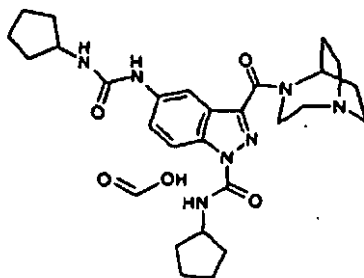
Preparado mediante el Procedimiento D con un rendimiento de 10%. LC/MS (EI) *t_R* 4,19 min, *m/z* 599 (M⁺+1).

Ejemplo 41: hidroformiato de *N*-ciclopentil-*N'*-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]urea.



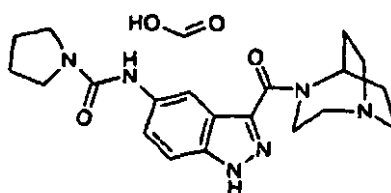
Preparado mediante el Procedimiento D con un rendimiento de 40%. LC/MS (EI) *t_R* 3,01 min, *m/z* 397 (M⁺+1).

20 **Ejemplo 42:** hidroformiato de *N*-ciclopentil-5-(((ciclopentilamino)carbonil)amino)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-1-carboxamida



Preparado mediante el Procedimiento D con un rendimiento de 10%. LC/MS (EI) t_R 4,16 min, m/z 508 (M^+ +1).

Ejemplo 43: hidroformiato de *N*-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]pirrolidina-1-carboxamida



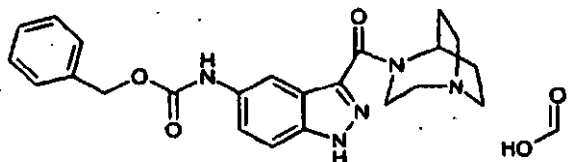
5

Preparado mediante el Procedimiento D con un rendimiento de 50%. LC/MS (EI) t_R 2,44 min, m/z 383 (M^+ +1).

Procedimiento E representativo.

El Procedimiento E proporciona un método para el acoplamiento entre carboxamidas de amino biciclobases y cloroformiatos para formar derivados de carbamato.

10 **Ejemplo 44:** hidroformiato de [3-(1,3-diazabicyclo[3.2.2]non-3-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]carbamato de bencilo.



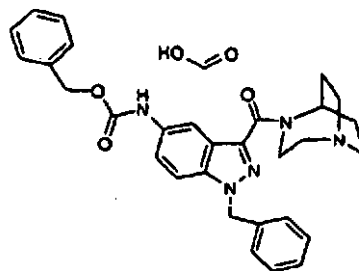
15

Se añadió cloroformiato de bencilo (0,56 mmoles) a una disolución de la amina (0,4 mmoles) en piridina (4 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo a rt durante 16 H. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto con un rendimiento de 30%, el producto bis-acilado con un rendimiento de 10%, y el producto *N*-(1)-bencilado (Ejemplo 45) con un rendimiento de 5%. RMN 1H (CD_3OD) δ 8,35 (ancho, 2H), 7,60-7,30 (m, 7H), 5,20 (s, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,70-3,40 (m, 6H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 3,74 min, m/z 420 (M^+ +1).

Usando este procedimiento general, se prepararon los siguientes compuestos:

20

Ejemplo 45: hidroformiato de [1-bencil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]carbamato de bencilo

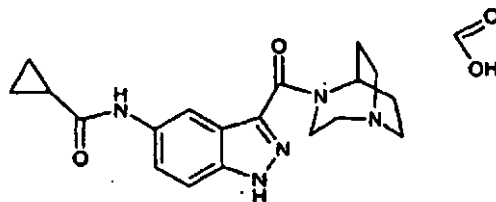


Preparado mediante el Procedimiento E con un rendimiento de 5%. LC/MS (EI) t_R 4,06 min, m/z 510 (M^+ +1).

Procedimiento F representativo.

5 El Procedimiento F proporciona un método para el acoplamiento entre carboxamidas de amino biciclobases y cloruros de ácido para formar derivados de amida.

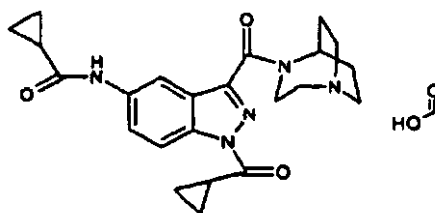
Ejemplo 46: hidroformiato de *N*-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]ciclo-propanocarboxamida.



10 Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,4 mmoles) a una disolución de 3-(2-azabicyclo[3.2.2]non-2-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-amina (0,4 moles) en piridina (4 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo a rt durante 16 H. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto con un rendimiento de 50%, y el producto bis-acilado con un rendimiento de 20%. RMN 1H (CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 6H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 0,97 (m, 2H), 0,88 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 2,41 min, m/z 354 (M^+ +1).

15 Usando este procedimiento general, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 47: hidroformiato de *N*-[1-(ciclopropilcarbonil)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]ciclo-propanocarboxamida.

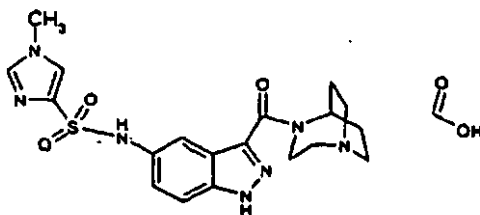


Preparado mediante el Procedimiento F con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 3,60 min, m/z 423 (M^+ +1).

20 Procedimiento representativo G.

El Procedimiento G proporciona un método para el acoplamiento entre carboxamidas de amino biciclobases y cloruros de sulfonilo para formar derivados de sulfonamida.

Ejemplo 48: hidroformiato de *N*-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida.

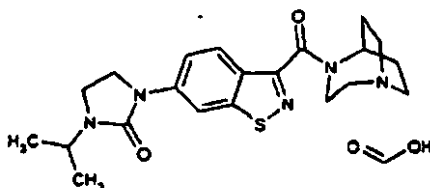


Se añadió cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo (0,4 mmoles) a una disolución de 3-(2-azabicyclo[3.2.2]non-2-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-amina (0,4 moles) en piridina (4 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto con un rendimiento de 50%. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,85 (ancho, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 9,0, 1H), 7,27 (d, *J* = 9,0, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,50-3,30 (m, 6H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 2H), LC/MS (EI) *t_R* 1,72 min, *m/z* 431 (M⁺+1).

Procedimiento H representativo.

El Procedimiento H proporciona un método para el acoplamiento entre carboxamidas de biclobases bromadas y ureas cíclicas monosustituidas, para formar derivados de urea.

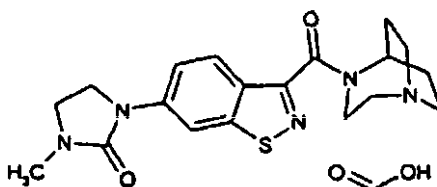
Ejemplo 49: hidroformiato de 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol-6-il]-3-isopropylimidazolidin-2-ona



Una mezcla de tolueno (8 ml) y (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,2 mmoles) se desgasificó con nitrógeno durante 4 minutos, después se calentó a 80°C hasta que el (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo se disolvió completamente. La disolución se dejó enfriar hasta rt, y se añadió acetato de paladio (0,09 mmoles). La mezcla se agitó hasta que el acetato de paladio se disolvió completamente. La disolución amarilla resultante se añadió a una mezcla de 6-bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol (0,33 mmoles), 1-isopropylimidazolidin-2-ona (0,5 mmoles) y carbonato de cesio (0,39 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a radiación de microondas a 150°C durante 360 s. Los precipitados inorgánicos se separaron mediante filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto con un rendimiento de 75%. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,17 (s, 1H), 8,03-7,93 (m, 2H), 4,30-4,05 (m, 2H), 3,92 (t, *J* = 7,14, 2H), 3,70 (t, *J* = 5,7, 2H), 3,54 (t, *J* = 7,1, 2H), 3,20-3,00 (m, 6H), 1,22 (d, *J* = 6,78, 3 6H); LC/MS (EI) *t_R* 3,10 min, *m/z* 415 (M⁺+1).

Usando este procedimiento general, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 50: hidroformiato de 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol-6-il]-3-metilimidazolidin-2-ona



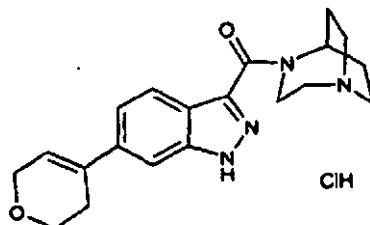
Preparado mediante el Procedimiento H con un rendimiento de 69%. LC/MS (EI) *t_R* 2,47 min, *m/z* 386 (M⁺+1).

Procedimiento I representativo.

El Procedimiento I proporciona un método para el acoplamiento entre biclobases y ácidos carboxílicos para formar

derivados de carboxamida, y la transformación de estos derivados en su sal de ácido clorhídrico.

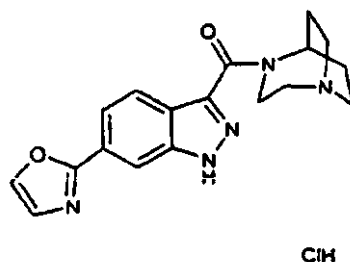
Ejemplo 51: hidrocloreto de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol.



5 Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (7,0 ml) a una disolución de ácido 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico (11,9 mmoles) y 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano (10,0 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (80 ml) y tetrahidrofurano (60 ml). Después de 15 minutos, se añadió hexafluorofosfato de *N,N,N,N*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (12,1 mmoles), y la mezcla de reacción se mantuvo a rt durante 36 H, y se concentró hasta un barro marrón. El residuo se diluyó con diclorometano/metanol 9/1 (100 ml), y se lavó con bicarbonato de sodio saturado/agua 2/1 (25 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano/metanol 9/1 (4 x 50 ml). Las
10 capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se trataron con gel de sílice (15 g), y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía usando un gradiente de 50/50 hasta 0/100 de acetato de etilo/(acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio (70/30/1)). La base libre se suspendió en etanol/acetato de etilo (4/1, 100 ml) y se calentó hasta el punto de ebullición. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (505 μ l), dando como resultado la formación inmediata de un precipitado. Después de 1 h, los sólidos precipitados se recogieron, se secaron, y después se recrystalizaron en metanol hirviendo (60 ml). El producto se purificó adicionalmente suspendiendo el sólido en etanol/agua 95/5, calentando la mezcla heterogénea hasta 100°C, y dejando enfriar la suspensión hasta rt. Los sólidos se aislaron mediante filtración, se lavaron con etanol frío, y se secaron para proporcionar el producto analíticamente puro con un rendimiento de 57%. RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,57 (d, $J = 8,7$, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,6$, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,14-4,05 (dos m, rotómeros, 4H), 3,76 (t, $J = 5,3$, 2H), 3,54-3,34 (dos m, rotómeros, 6H), 2,31-1,92 (tres m, 6H); LC/MS (EI) t_R 2,68 min, m/z 353 ($M^+ + 1$).

Usando este procedimiento general, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 52: hidrocloreto de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol.

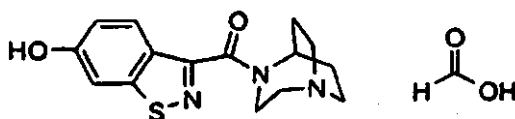


25 Preparado mediante el Procedimiento I con un rendimiento de 20%. LC/MS (EI) t_R 2,53 min, m/z 338 ($M^+ + 1$).

Procedimiento J representativo

El Procedimiento J proporciona un método para la desmetilación de éteres arílicos para proporcionar fenoles.

Ejemplo 53: hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol-6-ol.



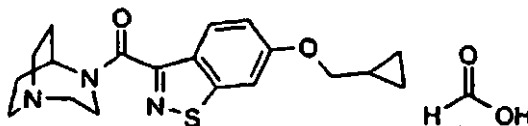
30 Se añadió una disolución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (10 ml) a una suspensión de (1,4-

diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)-(6-metoxibenzo[d]isotiazol-3-il)metanona (2,06 mmoles) en 1,2-dicloroetano (20 ml). La suspensión se calentó a 50°C durante 16 h, y se dejó enfriar hasta rt. La mezcla de reacción se paralizó con metanol (50 ml), y se concentró hasta sequedad. El residuo se diluyó con metanol, y se cargó en una columna SCX. La columna se lavó con metanol (50 ml), con amoníaco 2 M en metanol (60 ml), y el lavado amónico se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía [1/1 hasta 0/1 acetato de etilo/(acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio 70/30/1)] seguido de HPLC preparativa para proporcionar el producto con un rendimiento de 21%. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,01 y 8,00 (dos d, J = 8,9, 1H), 7,37 (d, J = 1,9, 1H), 7,05 y 7,04 (dos dd, J = 8,9, 2,2, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,47 (m, 0,3H), 4,25 (m, 0,7H), 4,07 (m, 1,3H), 3,64 (m, 0,3H), 3,53-3,34 (m, 5H), 2,45-2,27 (m, 2H), 2,26-2,04 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 2,47 min, m/z 304 (M⁺+1).

10 Procedimiento K representativo

El Procedimiento K proporciona un método para el acoplamiento entre fenoles y alcoholes para formar análogos de éter.

Ejemplo 54: hidroformiato de 6-(ciclopropilmetoxi)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol.



Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,396 mmoles) a una disolución de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol-6-ol (0,359 mmoles), ciclopropilcarbinol (0,432 mmoles), y trifetilfosfina (0,541 mmoles) en tetrahidrofurano (2,2 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a rt durante 16 h, y después la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía usando un gradiente de 50/50 hasta 0/100 de acetato de etilo/(acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio 70/30/1)]. El compuesto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto con un rendimiento de 39%. RMN ¹H (CD₃OD) δ 8,06 y 8,05 (dos d, J = 9,0 ea, 1H), 7,56 (d, J = 1,8, 1H), 7,14 y 7,13 (dos dd, J = 8,7, 2,2 ea, 1H), 5,00 (m, 0,79H), 4,50 (m, 0,34H), 4,25 (t, J = 5,6, 0,68H), 4,09 (t, J = 5,6, 1,34H), 3,95 (d, J = 6,9, 2H), 3,63 (t, J = 5,7, 0,70H), 3,62-3,36 (m, 5H), 2,45-2,37 (m, 2H), 2,26-2,02 (dos m, 2H), 1,37-1,27 (m, 1H), 0,69-0,62 (m, 2H), 0,42-0,37 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 3,91 min, m/z 358 (M⁺+1).

Los siguientes compuestos no se pudieron preparar usando los procedimientos expuestos anteriormente. Sin embargo, se cree que estos compuestos se pueden preparar usando procedimientos sintéticos convencionales alternativos, bien conocidos por los expertos normales en la técnica. 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-N-(3-metoxibencil)-5-(((3-metoxibencil)amino)carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-8-(metoxi)-4H-cromen-4-ona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma,

N,1-Dibutil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-5-amina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, o

N-Butil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-5-amina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Ejemplo 55: unión de [³H]MLA:

Materiales:

cerebro de rata: Pel-Freez Biologicals, CAT No. 56004-2

comprimido de cóctel de inhibidor de proteasas: Roche, CAT No. 1697498

Preparación de Membranas:

Cerebros de rata en 20 vol (p/v) de sacarosa 0,32 M, enfiada con hielo, con inhibidores de proteasas (un comprimido por 50 ml) se homogeneizaron con un Polytron durante 10 s en el ajuste 11, después se centrifugaron 10 min. a 1000 g, 4°C. El sobrenadante se centrifugó nuevamente durante 20 min. a 20.000 g, 4°C. Los peletes se resuspendieron en tampón de unión (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% (p/v) de BSA) y se almacenaron en preparaciones membránicas a

80°C.

5 Para el ensayo de saturación, la mezcla de ensayo de 200 μ l en tampón de unión contiene 200 μ g de proteína membránica, 0,2 a 44 nM de [3 H]MLA. La unión no específica se definió usando 1 μ M de MLA. El ensayo de competición se llevó a cabo con 2 nM de [3 H]MLA y un intervalo deseable de compuestos. La mezcla de ensayo se incubó a 22°C durante 2 horas, después se cosechó con un filtro de GF/B preempapado con 0,3% de PEI en tampón de unión, usando un cosechador Tomtec. El filtro se lavó tres veces con tampón de unión, y la radioactividad se contó con Trilux.

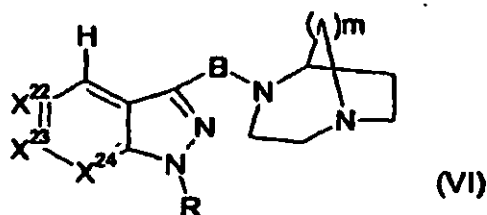
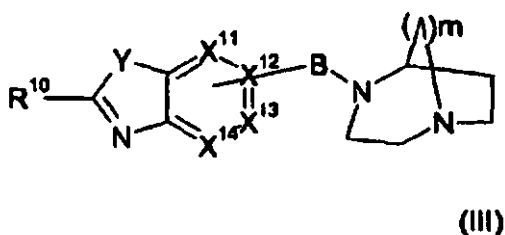
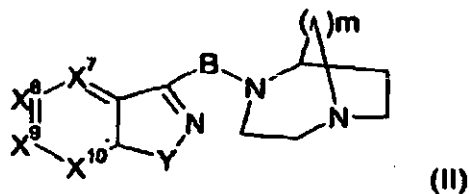
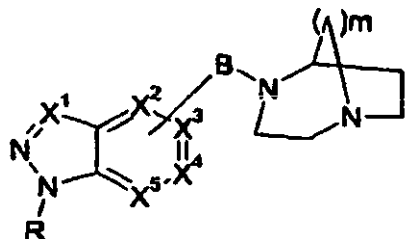
Las afinidades de unión para los compuestos preferidos de la invención son 5 nM a 21 μ M, especialmente 5 nM a 2,5 μ M.

10 Los ejemplos anteriores se pueden repetir con éxito similar sustituyendo los agentes reaccionantes y/o condiciones de operación genérica o específicamente descritos de esta invención por los usados en los ejemplos anteriores.

Aunque la invención se ha ilustrado con respecto a la producción de compuestos particulares, es evidente para aquellos de pericia normal en la técnica que se pueden realizar variaciones y modificaciones de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de las Fórmulas I, II, III, y VI:



5

en las que

X^1 es CH o CR^1 ;

X^2 a X^5 son cada uno, independientemente, N, CH, CR^1 , o C-, en el que -C- representa el punto de unión del grupo B, y en las que como máximo uno de X^2 a X^5 es N, y uno de X^2 a X^5 es -C;

10 X^7 a X^{10} son cada uno, independientemente, N, CH, o CR^2 , en las que como máximo uno de X^7 a X^{10} es N;

X^{11} a X^{14} son cada uno, independientemente, N, CH, CR^3 , o C-, en el que -C- representa el punto de unión del grupo B, y en las que como máximo uno de X^{11} a X^{14} es N, y uno de X^{11} a X^{14} es -C;

X^{22} y X^{23} son cada uno, independientemente, CH o CR^{12} , en el que al menos uno de X^{22} o X^{23} es CR^{12} ;

X^{24} es CH o N;

15 B es CH_2 , C=O, o C=S;

Y es O o S;

m es 1 ó 2;

R es H, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, o alquil C_{1-6} -Ar,

20 R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, alquilo de C_{1-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^{6R7} , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^6 , SO_2NR^{6R7} , Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alquenilo de C_{2-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más

5 veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₆, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alquinilo de C₂₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Si(R⁶)₃, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C₃₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈ no sustituido, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo de C₄₋₁₀ que está no sustituido o que está sustituido en la porción cicloalquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o que está sustituido en la porción alquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, halógeno, CN, NO₂, NR⁶R⁷, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, NR⁶SO₂R⁷, CONR⁶R⁷, CSNR⁶R⁷, COOR⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CSR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷, NR⁶CSNR⁶R⁷, NR⁶COOR⁷, NR⁶CSOR⁷, OCONR⁶R⁷, OCSNR⁶R⁷, Ar, Het, o OR⁹;

15 R³ es halógeno, OR¹⁶, CN, nitro, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NH₂, monoalquilamino que tiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene independientemente 1 a 4 átomos de carbono, Ar o Het;

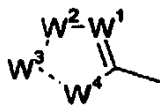
20 R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente H, alquilo de C₁₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C₃₋₈, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alquinilo de C₃₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C₃₋₈, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alquinilo de C₃₋₆ que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C₃₋₈, Si(R⁸)₃, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C₃₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C₃₋₈, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo de C₄₋₁₀ que está no sustituido o que está sustituido en la porción cicloalquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C₃₋₈, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o que está sustituido en la porción alquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁰, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C₃₋₈, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, Ar, o Het;

R⁸ es alquilo de C₁₋₆;

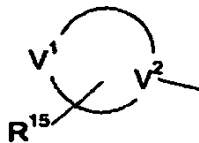
40 R⁹ es H, alquilo de C₁₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁸, SOR⁸, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁸, SO₂NR⁸R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alquinilo de C₃₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alquinilo de C₃₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁸, SOR⁸, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁸R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C₃₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁸, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁸, cicloalquilo de C₃₋₈ no sustituido, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo de C₄₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁸, NR⁶R⁷, SH, SR⁸, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈ no sustituido, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, Ar, o Het;

45 R¹⁰ es H, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilalquilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono;

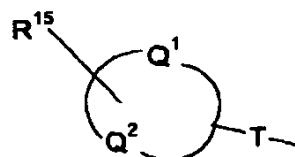
50 R¹² es alcoxi de C₁₋₈ que está sustituido una o más veces con F, o que se selecciona de las Fórmulas IX-XI



(IX)



(X)



(XI)

en las que la Fórmula IX representa un heterociclo insaturado de 5 miembros, la Fórmula X representa un heterociclo de 5-8 miembros, que está saturado o parcialmente saturado, y en la que el anillo heterocíclico puede tener un puente formado por un grupo alquileo divalente que tiene 1 a 3 átomos de carbono, y la Fórmula XI representa un heterociclo de 5-8 miembros, que está saturado, parcialmente saturado o insaturado, y en la que el anillo heterocíclico puede tener un puente formado por un grupo alquileo divalente que tiene 1 a 3 átomos de carbono;

Q^1 es O, S, N, NR^{13} , o SO_2 ;

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

T es O o NR^{10} ;

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

W^1 es N;

W^2 y W^3 son cada uno, independientemente, O, S, N, NR^{13} , CH, o CR^1 , en las que el enlace entre W^2 y W^3 es un enlace sencillo y el enlace entre W^3 y W^4 es un enlace doble, o el enlace entre W^2 y W^3 es un enlace doble y el enlace entre W^3 y W^4 es un enlace sencillo;

W^4 es O, S, N, o NR^{13} ;

V^2 es C, CH, C-OH, o N;

R^{13} es H, alquilo de C_{1-8} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{18} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alqueno de C_{3-8} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alquino de C_{3-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, $Si(R^8)_3$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C_{3-8} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{18} , NR^8R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo de C_{4-10} que está no sustituido o que está sustituido en la porción cicloalquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o que está sustituido en la porción alquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^8 , SOR^8 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, SO_2R^6 , $CONR^8R^7$, $CSNR^8R^7$, $COOR^6$, $CSOR^6$, COR^7 , CSR^7 , Ar, o Het;

R^{14} es H, alquilo de C_{1-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^8R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alqueno de C_{2-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^8R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alquino de C_{2-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^8R^7 , SH, SR^8 , SOR^8 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^8 , $SO_2NR^6R^7$, $Si(R^8)_3$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C_{3-8} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^8R^7 , SH, SR^8 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^8R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo de C_{4-10} que está no sustituido o que está sustituido en la porción cicloalquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^9 , NR^8R^7 , SH, SR^8 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o que está sustituido en la porción alquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR^{16} , NR^6R^7 , SH, SR^8 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, halógeno, CN, NO_2 , NR^6R^7 , SR^8 , SOR^6 , SO_2R^6 , $SO_2NR^8R^7$, $NR^6SO_2R^7$, $CONR^6R^7$, $CSNR^6R^7$, $COOR^8$, NR^8COR^7 , NR^6CSR^7 , $NR^6CONR^6R^7$, $NR^6CSNR^8R^7$,

NR⁸COOR⁷, NR⁶CSOR⁷, OCONR⁶R, OCSNR⁶R⁷, Ar, Het, o OR⁹;

R¹⁵ es H, alquilo de C₁₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁸, NR⁸R⁷, SH, SR⁸, SOR⁸, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁸, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alqueno de C₂₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR³R⁷, SH, SR⁶, SOR⁸, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alqueno de C₂₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁸R⁷, SH, SR⁶, SOR⁸, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁸, SO₂NR⁶R⁷, Si(R⁸)₃, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C₃₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁶R⁷, SH, SR⁸, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈ no sustituido, SO₂R⁸, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo de C₄₋₁₀ que está no sustituido o que está sustituido en la porción cicloalquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁶, NR⁸R⁷, SH, SR⁶, SOR⁸, cicloalquilo de C₃₋₈ no sustituido, SO₂R⁸, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o que está sustituido en la porción alquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁸, NR⁸R⁷, SH, SR⁶, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C₃₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR¹⁸, NR⁸R⁷, SH, SR⁸, SOR⁸, cicloalquilo de C₃₋₈ no sustituido, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, halógeno, oxo, tio, CN, NO₂, NR⁸R⁷, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, NR⁶SO₂R⁷, CONR⁶R⁷, CSNR⁶R⁷, COOR⁸, NR⁸COR⁷, NR⁸CSR⁷, NR⁸CONR⁶R⁷, NR⁶CSNR⁶R⁷, NR⁶COOR⁷, NR⁸CSOR⁷, OCONR⁶R⁷, OCSNR⁸R⁷, Ar, Het, o OR⁹;

R¹⁶ es H, alquilo de C₁₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR⁶R⁷, SH, SR⁶, SOR⁸, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C₃₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR⁸R⁷, SH, SR⁸, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈ no sustituido, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, o cicloalquilalquilo de C₄₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR⁶R⁷, SH, SR⁸, SOR⁸, cicloalquilo de C₃₋₈ no sustituido, SO₂R⁸, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos;

Ar es un grupo arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, amino, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialcoxi que tiene 2 a 8 átomos de carbono, alqueno de C₂₋₆ que tiene 3 a 8 átomos de carbono, monoalquilamino que tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, acilamido, aciloxi, alquiltio que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, sulfo, sulfonilamino, Het, cicloalquilamino en el que el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, ariloxi en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituida con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, ariltio en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituida con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o combinaciones de los mismos; y

Het es un grupo heterocíclico, que está total o parcialmente saturado o totalmente insaturado, que tiene 5 a 10 átomos anulares, en el que al menos 1 átomo anular es un átomo N, O ó S, que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, amino, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialcoxi que tiene 2 a 8 átomos de carbono, alqueno de C₂₋₆ que tiene 3 a 8 átomos de carbono, monoalquilamino que tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, acilamido, aciloxi, alquiltio

que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfínilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, sulfo, oxo, sulfonilamino, cicloalquilamino en el que el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, un grupo aril-alquilenilo en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono y la porción alquilénica contiene 1 a 4 átomos de carbono y está no sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, ariloxi en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituida con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, ariltio en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituida con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, cicloalquilo en el que el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, un grupo heterocíclico, que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que tiene 5 a 10 átomos anulares, en el que al menos 1 átomo anular es un átomo N, O ó S, que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o combinaciones de los mismos; y

sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de Fórmula I.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de Fórmula II.
- 40 4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de Fórmula III.
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de Fórmula VI.
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R en las Fórmulas I y VI es H.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de las Fórmulas I, II, III, y VI en las que
- 45 R es H, y Het es un grupo heterocíclico, que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que tiene 5 a 10 átomos anulares, en el que al menos 1 átomo anular es un átomo N, O ó S, que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, amino, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialcoxi que tiene 2 a 8 átomos de carbono, alquenilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, monoalquilamino que tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquímicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, acilamido, aciloxi, alquiltio que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfínilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, sulfo, sulfonilamino, cicloalquilamino en el que el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquímica tiene 1 a 8 átomos de carbono,
- 50
- 55

dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquílica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, un grupo aril-alquileo en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono y la porción alquilénica contiene 1 a 4 átomos de carbono y está no sustituido o está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquílica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, ariloxi en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituida con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquílica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, ariltio en el que la porción arílica contiene 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituida con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquílica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, cicloalquilo en el que el grupo cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquílica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, un grupo heterocíclico, que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que tiene 5 a 10 átomos anulares, en el que al menos 1 átomo anular es un átomo N, O ó S, que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que la porción alquílica tiene 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquílicas tienen cada una 1 a 8 átomos de carbono, COR⁹, CSR⁹, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o combinaciones de los mismos; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de las Fórmulas I, II, y III, en las que

R es H, y

R¹ y R² son cada uno, independientemente, alquilo de C₁₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR⁶R⁷, SH, SR⁸, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alqueno de C₂₋₆ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR⁶R⁷, SH, SR⁸, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alquino de C₂₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR⁶R⁷, SH, SR⁸, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Si(R⁸)₃, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C₃₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR⁶R⁷, SH, SR⁸, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈ no sustituido, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo de C₄₋₁₀ que está no sustituido o que está sustituido en la porción cicloalquílica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR⁶R⁷, SH, SR⁸, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈ no sustituido, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o que está sustituido en la porción alquílica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR⁶R⁷, SH, SR⁸, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C₃₋₈ que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR⁶R⁷, SH, SR⁸, SOR⁶, cicloalquilo de C₃₋₈ no sustituido, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, halógeno, CN, NO₂, NR⁶R⁷, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, SO₂NR⁶R⁷, NR⁶SO₂R⁷, CONR⁶R⁷, CSNR⁶R⁷, COOR⁶, NR⁶COR⁷, NR⁶CSR⁷, NR⁶CONR⁶R⁷, NR⁶CSNR⁶R⁷, NR⁶COOR⁷, NR⁶CSOR⁷, OCONR⁶R⁷, OCSNR⁶R⁷. Ar, Het, o OR⁹;

R³ es halógeno, OH, CN, nitro, alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo que tiene 4 a 7 átomos de carbono, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalcoxi que tiene 4 a 7 átomos de carbono, alcoxi halogenado que tiene 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi que tiene 2 a 4 átomos de carbono, NH₂, monoalquilamino que tiene 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene

independientemente 1 a 4 átomos de carbono, Ar o Het;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente H, alquilo de C_{1-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C_{3-8} , Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alquenilo de C_{2-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C_{3-8} , Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alquinilo de C_{2-8} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C_{3-8} , $Si(R^8)_3$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C_{3-8} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C_{3-8} , $Si(R^8)_3$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo de C_{4-10} que está no sustituido o que está sustituido en la porción cicloalquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C_{3-8} , $Si(R^8)_3$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o que está sustituido en la porción alquímica una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino que tiene 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de C_{3-8} , $Si(R^8)_3$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, Ar, o Het;

R^9 es H, alquilo de C_{1-6} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^8 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^8 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alquenilo de C_{3-8} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, $NR^{13}R^{14}$, SH, SR^{13} , SOR^{13} , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^{13} , $SO_2NR^{13}R^{14}$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, alquinilo de C_{3-8} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} , SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo de C_{3-8} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, cicloalquilalquilo de C_{4-8} que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, NR^6R^7 , SH, SR^6 , SOR^6 , cicloalquilo de C_{3-8} no sustituido, SO_2R^6 , $SO_2NR^6R^7$, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, Ar, o Het.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de las Fórmulas I y II, y al menos uno de R^1 y R^2 es alquilo de C_{1-6} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , alquenilo de C_{2-6} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , alquinilo de C_{2-6} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , cicloalquilo de C_{3-8} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , o cicloalquilalquilo de C_{4-10} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , y R^{16} es distinto de H o alquilo de C_{1-4} .

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de Fórmula III, R^3 es OR^{16} , y R^{16} es distinto de H, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} halogenado, cicloalquilo de C_{3-7} o cicloalquilalquilo de C_{4-8} .

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de las Fórmulas I y II, y al menos uno de R^6 y R^7 es alquilo de C_{1-6} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , alquenilo de C_{2-6} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , alquinilo de C_{2-6} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , cicloalquilo de C_{3-8} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , o cicloalquilalquilo de C_{4-10} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , y R^{15} es distinto de H o alquilo de C_{1-4} .

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de las Fórmulas I y II, y al menos un R^9 es alquilo de C_{1-4} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , alquenilo de C_{2-6} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , alquinilo de C_{2-6} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , cicloalquilo de C_{3-8} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , o cicloalquilalquilo de C_{4-10} que está sustituido al menos una vez con OR^{16} , y R^{16} es distinto de H o alquilo de C_{1-4} .

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 , R^2 , y R^{14} son cada uno, independientemente, halógeno, nitro, NR^6R^7 , amino, alquilamino, dialquilamino, fenilo no sustituido o sustituido, $NR^6CONR^6R^7$, hidroxilo, alcoxi, alcoxi halogenado, o alquilsulfonamida; R^3 es halógeno, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, alcoxi, o alcoxi halogenado; y R^6 , R^7 , y R^9 son cada uno, independientemente, fenol no sustituido o sustituido.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar es en cada caso fenilo, naftilo o bifenilo, que está no

sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfonilo, fenoxi, o aciloxi.

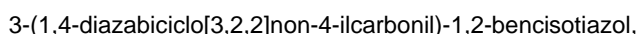
- 5 15. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Het es en cada caso tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, tetrahidropirano, dihidropirano, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, oxazolino, isoxazolino, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidino, benzopirano, indolilo, quinolino, isoquinolino o naftiridino, que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno, arilo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, o dialquilamino.
- 10 16. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Het es en cada caso 2-quinolino, 1,3-benzodioxilo, 2-tieno, 2-benzofurano, 2-benzotiofeno, 3-tieno, 2,3-dihidro-5-benzofurano, 4-indolo, 4-piridilo, 3-quinolino, 4-quinolino, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 3-indolo, 2-pirrolilo, benzopirano-6-ilo, 5-indolilo, 1,5-benzoxepin-8-ilo, 3-piridilo, 6-cumarino, 5-benzofurano, 2-isoimidazol-4-ilo, 3-pirazolilo, 3-carbazolilo, 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, 1-imidazolilo, o 2-imidazolilo, que está no sustituido o que está sustituido una o más veces con halógeno, arilo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, o dialquilamino.
- 15 17. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que los grupos heterocíclicos de Fórmulas IX-XI se seleccionan de tiazolilo, tiazolilo sustituido, tiazolilamino, tiazolilamino sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, imidazolilo, imidazolilo sustituido, pirano, pirano sustituido, piperidino, piperidino sustituido, pirrolidino, pirrolidino sustituido, pirrolidinilo, y pirrolidinilo sustituido.
- 20 18. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que los grupos heterocíclicos de Fórmulas IX-XI se seleccionan de 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-imidazol-2-ilo, 5-metil-1,3-oxazol-2-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-2-ilo, pirano-4-ilo, piperidino-4-ilo, pirrolidino-3-ilo, pirrolidino-3-ilo, 3-hidroxipirrolidino-1-ilo, y 1,3-tiazol-2-ilamino.
19. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de las Fórmulas II y VI, y B es C=O.
- 25 20. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de Fórmula II, e Y es S.
21. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que m es 2.
22. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹² es de Fórmula IX, y es oxazolilo, tiazolilo, 4-metiltiazolilo, o 5-metiltiazolilo.
23. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹² es de Fórmula X, y es tetrahidropirano y dihidropirano.
- 30 24. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹² es de Fórmula X, y es 3-metilimidazolidin-2-ona o 3-isopropilimidazolidin-2-ona.
25. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹² es un alcoxi halogenado.
26. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es OCH₃, OCF₃, etoxi, ciclopropilmetoxi, o ciclopropilo.
27. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de Fórmula VI.
- 35 28. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto no es:
- 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-N-(3-metoxibencil)-5-(((3-metoxibencil)amino)carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma,
- 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilmetil)-8-(metoxi)-4H-cromen-4-ona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma,
- 40 N,1-dibutil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-5-amina y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o
- N-butil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-5-amina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.
29. Un compuesto según la reivindicación 28, en el que dicho compuesto no es:
- 45 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-4H-cromen-4-ona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma,

- 5-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
 6-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
 6-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxiquinolin-4(1*H*)-ona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-7-metoxiquinolin-4(1*H*)-ona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma,
 N,N,1-tributil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-amina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, y
 6-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
30. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de:
- 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-bencisotiazol,
 4-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
31. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de:
- 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-4*H*-cromen-4-ona, y
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
32. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de:
- 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-bencisotiazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-bencisotiazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-bencisotiazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-5-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-7-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,

6-(ciclopropilmetoxi)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
 6-ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol, y
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol; y sales farmacéuticamente
 aceptables de los mismos.

- 5 33. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de:
- 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-8-(metoxi)-1,2-bencisotiazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-5-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-7-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 6-bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
 10 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol-6-il]-3-isopropilimidazolidin-2-ona,
 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol-6-il]-3-metilimidazolidin-2-ona,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(difluorometoxi)-1*H*-indazol,
 15 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(difluorometoxi)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahydro-2*H*-piran-4-iloxi)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 (3*E*)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilmetilen)-6-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona,
 (3*E*)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilmetilen)-5-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona, y
 20 (3*E*)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilmetilen)-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona; y sales
 farmacéuticamente aceptables de los mismos.
34. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
 33, 60-66, 71 ó 72, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 35. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-60, 71 ó 72 para la preparación de
 un medicamento para activar/estimular selectivamente receptores nicotínicos α -7 en un paciente en el que tal
 activación/estimulación tiene un efecto terapéutico.
36. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de
 un medicamento para tratar un paciente que sufre una enfermedad psicótica, una enfermedad neurodegenerativa
 que implica una disfunción del sistema colinérgico, y/o una afección de la memoria y/o alteración cognitiva.
- 30 37. Un uso según la reivindicación 36, en el que dicho medicamento es para el tratamiento de esquizofrenia,
 ansiedad, manía, depresión, depresión maníaca, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de
 Huntington, enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, alteración de la
 memoria, pérdida de memoria, déficit cognitivo, déficit de atención, y/o trastorno de hiperactividad con déficit de
 atención.
- 35 38. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de
 un medicamento para tratar un paciente que sufre demencia y/u otra afección con pérdida de memoria.
39. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de
 un medicamento para tratar un paciente que sufre alteración de la memoria debido a alteración cognitiva leve debido
 a envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington,
 40 enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismo craneal, apoplejía,
 hipoxia del SNC, senilidad cerebral, demencia multiinfarto, VIH y/o enfermedad cardiovascular.
40. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de
 un medicamento para tratar y/o prevenir la demencia en un paciente con Alzheimer.

41. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para la preparación de un medicamento para tratar un paciente para la retirada del alcohol, o para tratar un paciente con terapia anti-intoxicación.
- 5 42. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de un medicamento para tratar un paciente para proporcionar neuroprotección frente a daño asociado con apoplejías e isquemia y excitotoxicidad inducida por glutamato.
43. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de un medicamento para tratar un paciente que sufre adicción a la nicotina, dolor, desfase horario, obesidad y/o diabetes.
- 10 44. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de un medicamento para inducir el cese del tabaquismo en un paciente.
- 15 45. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para la preparación de un medicamento para tratar un paciente que sufre alteración cognitiva leve (MCI), demencia vascular (VaD), disminución cognitiva asociada con la edad (AACD), amnesia asociada con cirugía a corazón abierto, parada cardíaca, anestesia general, déficits de memoria por exposición a agentes anestésicos, alteración cognitiva inducida por falta de sueño, síndrome de fatiga crónica, narcolepsia, demencia relacionada con SIDA, alteración cognitiva relacionada con epilepsia, síndrome de Down, demencia relacionada con alcoholismo, alteraciones de la memoria inducidas por drogas/sustancias, demencia pugilística (síndrome del boxeador), o demencia animal.
- 20 46. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de un medicamento para tratar la pérdida de memoria.
47. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de un medicamento para tratar un paciente que sufre alteración de la memoria.
48. Un uso según la reivindicación 47, en el que dicha alteración de la memoria es debida a una actividad disminuida de los receptores de acetilcolina nicotínicos.
- 25 49. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección que resulta de la disfunción de la transmisión de receptores de acetilcolina nicotínicos.
- 30 50. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección que resulta de receptores de acetilcolina nicotínicos defectuosos o que funcionan mal.
51. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección que resulta de una transmisión suprimida de receptores de acetilcolina nicotínicos.
- 35 52. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección que resulta de la pérdida de sinapsis colinérgicas.
53. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de un medicamento para proteger neuronas en un paciente de la neurotoxicidad inducida por activación de los receptores de $\alpha 7$ nACh.
- 40 54. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno neurodegenerativo inhibiendo la unión de péptidos A β a receptores de $\alpha 7$ nACh.
55. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, 60-66, 71 ó 72 para la preparación de un medicamento para tratar un paciente que sufre una enfermedad inflamatoria.
- 45 56. Uso según la reivindicación 55, en el que dicha enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide, diabetes o septicemia.
57. Uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para activar/estimular selectivamente receptores nicotínicos α -7 en un paciente, en el que dicho compuesto se selecciona de:



- 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 5 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-bencisotiazol,
 4-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10 58. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para la preparación de un medicamento para activar/estimular selectivamente receptores nicotínicos α -7 en un paciente, en el que dicho compuesto se selecciona de:
- 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 15 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-bencisotiazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 20 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-bencisotiazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-bencitotiazol,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-5-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-7-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 25 6-(ciclopropilmetoxi)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
 6-ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol, y
 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
59. Un uso según una cualquiera de las reivindicaciones 35 a 58, en el que dicho paciente es un ser humano.
- 30 60. Un compuesto según la reivindicación 30, en el que dicho compuesto es una sal de hidrocloreto o una sal de hidroformiato.
61. Un compuesto según la reivindicación 60, en el que dicho compuesto se selecciona de:
- Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 35 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

- Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-bencisotiazol, y
 5 Hidroformiato de 4-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol.
62. Un compuesto según la reivindicación 31, en el que dicho compuesto se selecciona de:
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-4*H*-cromen-4-ona, y
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol.
63. Un compuesto según la reivindicación 32, en el que dicho compuesto es una sal de hidrocloreto o una sal de
 10 hidroformiato.
64. Un compuesto según la reivindicación 63, en el que dicho compuesto se selecciona de:
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol,
 Hidrocloreto de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 15 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-bencisotiazol,
 20 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 Hidroformiato de 6-ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol, y
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol.
65. Un compuesto según la reivindicación 33, en el que dicho compuesto es una sal de hidrocloreto o una sal de
 25 hidroformiato.
66. Un compuesto según la reivindicación 65, en el que dicho compuesto se selecciona de:
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(metoxi)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-5-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-7-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 30 Hidroformiato de 6-bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol-6-il]-3-isopropilimidazolidin-2-
 ona,
 Hidroformiato de 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol-6-il]-3-metilimidazolidin-2-ona,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,
 35 Hidrocloreto de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(difluorometoxi)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(difluorometoxi)-1*H*-indazol,

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-iloxi)-1*H*-indazol,
 Hidrocloruro de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de (3*E*)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilmetilen)-6-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona,
 Hidroformiato de (3*E*)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilmetilen)-5-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona, y
 5 Hidroformiato de (3*E*)-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilmetilen)-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona.

67. Un uso según la reivindicación 57, en el que dicho compuesto es una sal de hidrocioruro o una sal de hidroformiato.

68. Un uso según la reivindicación 67, en el que dicho compuesto se selecciona de:

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol,
 10 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 15 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-bencisotiazol, y
 Hidroformiato de 4-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol.

69. Un uso según la reivindicación 58, en el que dicho compuesto es una sal de hidrocioruro o una sal de hidroformiato.

70. Un uso según la reivindicación 69, en el que dicho compuesto se selecciona de:

Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisoxazol,
 Hidrocloruro de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 25 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-bencisotiazol,
 30 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-bencisotiazol,
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,
 Hidroformiato de 6-ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-1,2-bencisotiazol, y
 Hidroformiato de 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol.

71. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

72. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es 3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.