Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

OK

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-108716

54. **TÍTULO** PCT INDAZOLES, BENZOTIAZOLES BENZOISOTIAZOLES, BENZISOXAZOLES Y PREPARACION Y USOS DE ESTOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

DOMICILIO MONTVALE, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. **APODERADO** MAURICIO JARAMILLO

22. **BOGOTÁ, D. C.,** octubre de 2006

(FORMA P-10)

S S

606

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-106716- -00000-0000
Fec: 2006-10-25 17:08:57 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTENTI
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 606

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

25-10-06

① **SOLICITUD DE :**

[X] Patente d e Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo I [ ] Capitulo II

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre:	MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION	**IDENTIFICACION**
	Dirección:	100 PHILIPS PARKWAY MONTVALE, NJ07645	C.C. [ ] NIT [ ]
	Teléfono:	Fax:	C.E. [ ] Otro [ ]
	E-Mail:		
	Domicilio:	MONTVALE, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS	Número
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre:	MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO	**IDENTIFICACION**
	Dirección:	CRA. 9 No. 73-24 , BOGOTA COLOMBIA	C.C. [X] NIT [ ]
	Teléfono:	310 7055 Fax: 310 6657	C.E. [ ] Otro [ ]
	E-Mail:	mjaramillo @gomezpinzon.com	Número 80.421.942 TP 74.555 C.S.J.
④ **INVENTOR (ES) (72)**	Nombre:	1. XIE WENGE 2. HERBERT BRIAN 3. SCHUMACHER RICHARD 4. NGUYEN TRUC MINH 5. MA JIANGUO 6. GAUSS CARLA MARIA 7. TEHIM ASHOK	**IDENTIFICACION**
	Dirección:	1. 2347 PENBROKE COURT, MAHWAH, NJ 07430 2. 3 GRANDUIEW AVE. STOCKHOLM, NJ 07460 3. 16 DOROTHY DRIVE, MONROE NY 10950 4. 3 EAST 101 ST STREET, APT 5E NEW YORK, NY 10029 5. 7 MIDDLE STREET, NATICK, MASSACHUSETTS 01760 6. 35A HILLSIDE TERRACE, WHITE PLAINS, NEW YORK 10601 7. 246 N. WALNUT STREET, RIDGEWOOD, NJ 07450	C.C. [ ] NIT [ ]
			C.E. [ ] Otro [ ]
	Domicilio:	1. NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS NEW YORK, ESTADOS UNIDOS NEW YORK, ESTADOR UNIDOS MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS NEW YORK, ESTADOS UNIDOS NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS	Número

⑤ **PTC (86)**
Solicitud internacional No. PCT/US2005/010120 Fecha 25/03/2005
Publicación Internacional No. WO2005/092890 A2 Fecha 06/10/2005

6 **Titulo (54)** PCT INDAZOLES, BENZOTIAZOLES, BENZOISOTIAZOLES, BENZISOXAZOLES Y PREPARACION Y USOS DE ESTOS.

⑦ **Clasificación Internacional (51)**

⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	ESTADOS UNIDOS ESTADOS UNIDOS	25/03/2004 25/03/2004	60/555951 60/616033

⑨ **Comprobante de pago No.** _____ **Fecha:** OCTUBRE DE 2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

⑩ **Anexos**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [ ] Poderes, si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

⑪ **FIGURA CARACTERISTICA:**

⑫ solicito la concesión de la patente

NOMBRE: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

FIRMA:

C.C. 80.421.942 USAQUÉN T.P. 74.555 C.S.J.

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

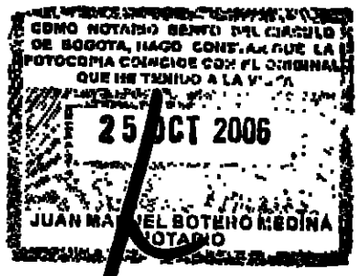
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
HELENE C SANTORO

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
HELENE C SANTORO, NOTARY

CERTIFIED



5. AT TRENTON, NEW JERSEY

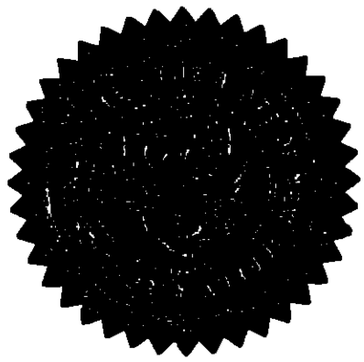
6. THE 19TH DAY OF JULY 2006

7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A265597

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE



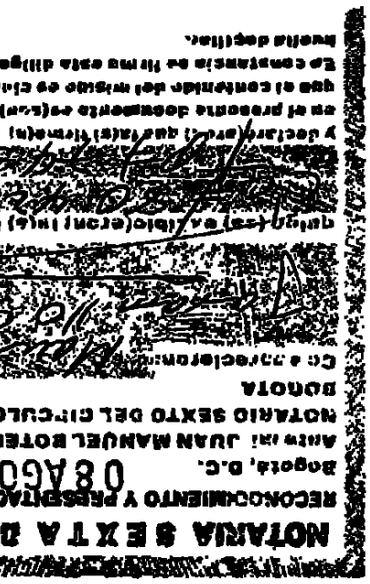
Bradley Abelow

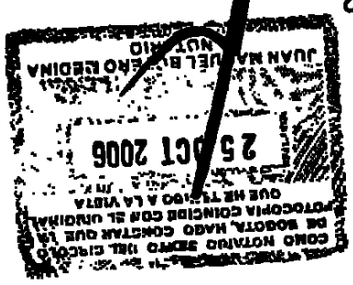
4

PODER	POWER OF ATTORNEY
Yo(nosotros), abajo firmado (s) en representación de la sociedad denominada / I (we), the undersigned as representative (s) of the Corporation/Company MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION Domiciliado (s) en / of 100 Philips Parkway, Montvale NJ 07645, USA	
Por el presente conferimos poder a GOMEZ PINZON & ASOCIADOS y / o Mauricio Jaramillo Campuzano y/o Paula Samper Salazar y / o Patricia Arrazola Bustillo y/o José Luis Suárez Parra Domiciliados en Bogotá, Colombia para, obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me (os) representen ante cualesquiera entidades o personas ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, denominaciones de origen, nombres de dominio, registros sanitarios, variedades vegetales Y registros de todo tipo ante el ICA (Instituto Colombiano Agropecuario); su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.	Hereby grant to GOMEZ PINZON & ASOCIADOS and / or Mauricio Jaramillo Campuzano and/or Paula Samper Salazar and / or Patricia Arrazola Bustillo and/or José Luis Suarez Parra domiciled at Bogotá, Colombia, Power of Attorney to obtain protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, denominations of origin, domain names, public health registrations, vegetal varieties and all kind of registrations before the ICA (Instituto Colombiano Agropecuario); its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition protection to the consumer, oppositions, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, ratify acts done by representatives without a power of attorney.
Dado y firmado hoy / Given and signed this Montvale, NJ, USA En/in	

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
25 OCT 2006
JUAN MANUEL ESTUPIÑAN CEDEÑA NOTARIO







NOTARIAL CERTIFICATE

"I hereby certify that on 5 day of July, 2006 appeared before me,

S Hernando C Gar---

NOTARIAL CERTIFICATE

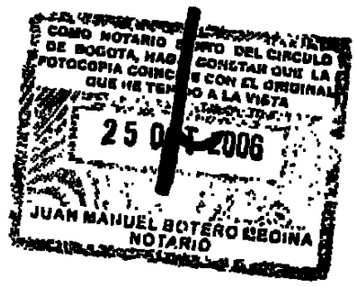
"I hereby certify that on 5 day of July, 2006 appeared before me, Helene C. Santoro Notary Public residing in Montvale, NJ, USA ; Assignor(s)/Assignee(s), James R. Swist who signed the attached document marked . In witness whereof I hereby authenticate the signature of said Assignor(s)/Assignee(s) by my own signature."

Helene C. Santoro

(Signature)

Notary Public
State of New Jersey
Helene C. Santoro
My Appointment Expires 8/3/10

NOTARY SEAL



[redacted]

F RMATO DE DIGITALIZACIO
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

7

Item		Expediente No 06708776	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD	√	
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

CD

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 October 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/092890 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 453/02, A61K 31/439, A61P 25/18, 25/24, 25/26, 25/28, 25/32

(21) International Application Number: PCT/US2005/010120

(22) International Filing Date: 25 March 2005 (25.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/555,951 25 March 2004 (25.03.2004) US
60/616,033 6 October 2004 (06.10.2004) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION [US/US]; 100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: XIE, Wenge [US/US]; 2347 Pembroke Court, Mahwah, NJ 07430 (US). HERBERT, Brian [US/US]; 3 Grandview Avenue, Stockholm, NJ 07460 (US). SCHUMACHER, Richard [US/US]; 16 Dorothy Drive, Monroe, NY 10950 (US). NGUYEN, True, Minh [US/US]; 3 East 101st Street, Apt. 5H, New York, NY 10029 (US). MA, Jianguo [CA/US]; 20C Rolling Ridge Road, Montvale, NJ 07645 (US). GAUSS, Carla, Maria [US/US]; 4 Washington Square Village, Apt. 5P, New York, NY 10012 (US). TEHIM, Ashok [CA/US]; 246 N. Walnut Street, Ridgewood, NJ 07450 (US).

(74) Agents: HEANEY, Brion, P. et al.; Millen, White, Zelano & Branigan, P.C., Arlington Courthouse Plaza 1, Suite 1400, 2200 Clarendon Boulevard, Arlington, VA 22201 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/092890 A2

(54) Title: INDAZOLES, BENZOTHIAZOLES, BENZOISOTHIAZOLES, BENZISOXAZOLES, AND PREPARATION AND USES THEREOF

(57) Abstract: The present invention relates generally to the field of ligands for nicotinic acetylcholine receptors (nACh receptors), activation of nACh receptors, and the treatment of disease conditions associated with defective or malfunctioning nicotinic acetylcholine receptors, especially of the brain. Further, this invention relates to novel compounds (e.g., indazoles and benzothiazoles), which act as ligands for the α7 nACh receptor subtype, methods of preparing such compounds, compositions containing such compounds, and methods of use thereof.

INDAZOLES, BENZOTHIAZOLES, BENZOISOTHIAZOLES, BENZISOXAZOLES, AND PREPARATION AND USES THEREOF

This application claims the benefit of U. S. Provisional application Serial No. 60/555,951, filed March 25, 2004, and U. S. Provisional application Serial No. 60/616,033, filed October 6, 2004, the entire disclosures of which are hereby incorporated by reference.

This application is also related to U. S. Patent application Serial No. 10/669,645, filed September 25, 2003, which claims the benefit of U. S. Provisional application Serial No. 60/413,151, filed September 25, 2002, and U. S. Provisional application Serial No. 60/448,469, filed February 21, 2003, the entire disclosures of which are hereby incorporated by reference.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates generally to the field of ligands for nicotinic acetylcholine receptors (nAChR), activation of nAChRs, and the treatment of disease conditions associated with defective or malfunctioning nicotinic acetylcholine receptors, especially of the brain. Further, this invention relates to novel compounds, which act as ligands for the α7 nAChR subtype, methods of preparing such compounds, compositions comprising such compounds, and methods of use thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

There are two types of receptors for the neurotransmitter, acetylcholine: muscarinic receptors and nicotinic receptors, based on the selectivity of action of muscarine and nicotine, respectively. Muscarinic receptors are G-protein coupled receptors. Nicotinic receptors are members of the ligand-gated ion channel family. When activated, the conductance of ions across the nicotinic ion channels increases.

Nicotinic alpha-7 receptor protein forms a homo-pentameric channel in vitro that is highly permeable to a variety of cations (e.g., Ca^{++}). Each nicotinic alpha-7 receptor has

four transmembrane domains, named M1, M2, M3, and M4. The M2 domain has been suggested to form the wall lining the channel. Sequence alignment shows that nicotinic alpha-7 is highly conserved during evolution. The M2 domain that lines the channel is identical in protein sequence from chicken to human. For discussions of the alpha-7 receptor, see, e.g., 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; and Gopalakrishnan et al. (1995), *Eur. J. Pharmacol.* 290(3), 237-246.

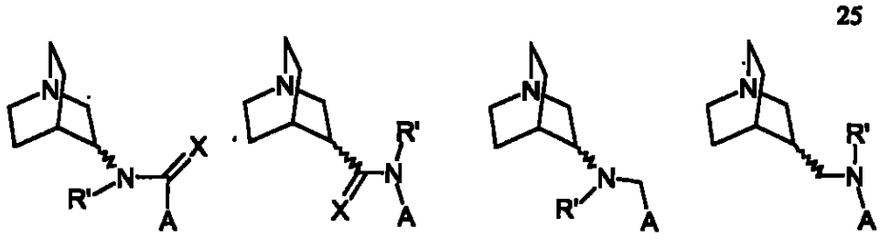
The nicotinic alpha-7 receptor channel is expressed in various brain regions and is believed to be involved in many important biological processes in the central nervous system (CNS), including learning and memory. Nicotinic alpha-7 receptors are localized on both presynaptic and postsynaptic terminals and have been suggested to be involved in modulating synaptic transmission. It is therefore of interest to develop novel compounds, which act as ligands for the α7nACh receptor subtype, for the treatment of disease conditions associated with defective or malfunctioning nicotinic acetylcholine receptors.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to novel compounds, which act as ligands for the α7 nACh receptor subtype, methods of preparing such compounds, compositions comprising such compounds, and methods of use thereof.

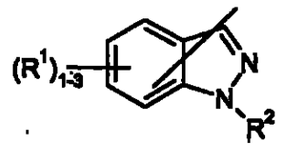
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

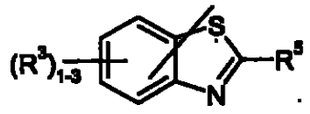
The present invention includes compounds of Formulas I, II, III, or IV:

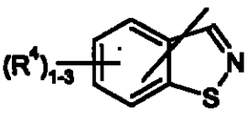


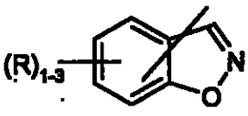
wherein

A is

(a) 

(b) 

(c)  or

(d) 

X is O or S;

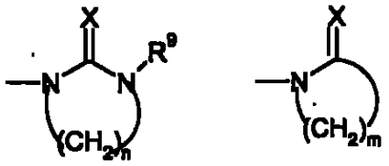
R' is H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, or cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms;

R is H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, -O-(C_{1-6}-alkyl-O)$_{1-2}$-C_{1-6}-alkyl, NR^2-C_{1-6}-alkyl-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alkyl-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alkyl-Ar, NR^2-C_{1-6}-alkyl-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alkyl-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alkyl-NR^2, -O-C_{1-}

$_{6}$-alkyl-NR^6R^7, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CF_3), alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms (e.g., ethynyl, propynyl, pentenyl), wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het (e.g., phenylacetylene C_6H_5-C C-), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms which is unsubstituted or substituted by HCO-, C_{1-6}-alkoxy, NR^6R^7, CO-NR^6R^7, C_{2-6}-alkoxycarbonyl, or -CO-R^{10}, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH_3), cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms (e.g., cyclopropylmethoxy), alkylthio having 1 to 4 carbon atoms (e.g., SCH_3), fluorinated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCF_3, $OCHF_2$), hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., 2,2,2,-trifluoro-1-hydroxyl-1-(trifluoromethyl)ethyl), hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C_{1-6}-alkyl-O-, Het-C_{1-6}-alkyl-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alkyl-NR^2-, or Ar-C_{1-6}-alkyl-Het-O-,

with the proviso that R is not NH_2; or

R is of one of the following formulas



;

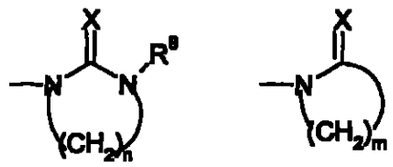
n is 2 to 4;

m is 3 to 5; or

two R can together form a 5-membered fused ring structure containing at least one N atom;

R^1 is H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, -O-(C_{1-6}-alkyl-O)$_{1-2}$-C_{1-6}-alkyl, NR^2-C_{1-6}-alkyl-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alkyl-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alkyl-Ar, NR^2-C_{1-6}-alkyl-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alkyl-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alkyl-NR^2, -O-C_{1-6}-alkyl-NR^6R^7, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CF_3), alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms (e.g., ethynyl, propynyl, pentenyl), wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het (e.g., phenylacetylene C_6H_5-C C-), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms which is unsubstituted or substituted by HCO-, C_{1-6}-alkoxy, NR^6R^7, CO-NR^6R^7, C_{2-6}-alkoxycarbonyl, or -CO-R^{10}, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH_3), cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms (e.g., cyclopropylmethoxy), alkylthio having 1 to 4 carbon atoms (e.g., SCH_3), fluorinated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCF_3, $OCHF_2$), hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., 2,2,2,-trifluoro-1-hydroxyl-1-(trifluoromethyl)ethyl), hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C_{1-6}-alkyl-O-, Het-C_{1-6}-alkyl-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alkyl-NR^2-, or Ar-C_{1-6}-alkyl-Het-O-; or

R^1 is of one of the following formulas



; or

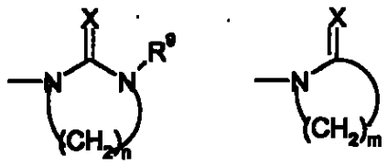
two R^1 can together form a 5-membered fused ring structure containing at least one N atom;

R^2 is H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, fluorinated C_{1-6}-alkyl-CO-, C_{3-7}-cycloalkyl-CO-, C_{1-4}-alkyl-NH-CO-, C_{3-7}-cycloalkyl-NH-CO-, Het, Ar-C_{1-4}-alkyl-, Ar-C_{1-4}-alkyl-CO-, Ar-C_{1-4}-alkyl-SO_2-, C_{1-4}-alkyl-O-C_{1-4}-alkyl- (e.g., CH_2CH_2-O-CH_3), or Ar-C_{1-4}-alkyl- NH-CO-;

R^3 is H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, -O-(C_{1-6}-alkyl-O)$_{1-2}$-C_{1-6}-alkyl, NR^2-C_{1-6}-alkyl-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alkyl-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alkyl-Ar, NR^2-C_{1-6}-alkyl-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alkyl-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alkyl-NR^2, -O-C_{1-6}-alkyl-NR^6R^7, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CF_3), alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms (e.g., ethynyl, propynyl, pentenyl), wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het (e.g., phenylacetylene C_6H_5-C≡C-), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms which is unsubstituted or substituted by HCO-, C_{1-6}-alkoxy, NR^6R^7, CO-NR^6R^7, C_{2-6}-alkoxycarbonyl, or -CO-R^{10}, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH_3), cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms (e.g.,

cyclopropylmethoxy), alkylthio having 1 to 4 carbon atoms (e.g., SCH_3), fluorinated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCF_3, $OCHF_2$), hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., 2,2,2,-trifluoro-1-hydroxyl-1-(trifluoromethyl)ethyl), hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C_{1-6}-alkyl-O-, Het-C_{1-6}-alkyl-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alkyl-NR^2-, or Ar-C_{1-6}-alkyl-Het-O-; or

R^3 is of one of the following formulas



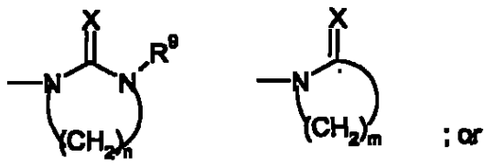
; or

two R^3 can together form a 5-membered fused ring structure containing at least one N atom;

R^4 is H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, -O-$(C_{1-6}$-alkyl-O$)_{1-2}$-C_{1-6}-alkyl, NR^2-C_{1-6}-alkyl-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alkyl-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alkyl-Ar, NR^2-C_{1-6}-alkyl-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alkyl-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alkyl-NR^2, -O-C_{1-6}-alkyl-NR^6R^7, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CF_3), alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms (e.g., ethynyl, propynyl, pentenyl), wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het (e.g., phenylacetylene C_6H_5-C C-), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms which is unsubstituted or substituted by HCO-, C_{1-6}-alkoxy, NR^6R^7, CO-NR^6R^7, C_{2-6}-alkoxycarbonyl, or -CO-R^{10},

cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH_3), cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms (e.g., cyclopropylmethoxy), alkylthio having 1 to 4 carbon atoms (e.g., SCH_3), fluorinated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCF_3, $OCHF_2$), hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., 2,2,2,-trifluoro-1-hydroxyl-1-(trifluoromethyl)ethyl), hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C_{1-6}-alkyl-O-, Het-C_{1-6}-alkyl-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alkyl-NR^2-, or Ar-C_{1-6}-alkyl-Het-O-; or

R^4 is of one of the following formulas



; or

two R^4 can together form a 5-membered fused ring structure containing at least one N atom;

R^5 is H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CF_3), alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms (e.g., ethynyl, propynyl, pentenyl), wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het (e.g., phenylacetylene C_6H_5-C C-), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9

carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH_3), cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms (e.g., cyclopropylmethoxy), alkylthio having 1 to 4 carbon atoms (e.g., SCH_3), fluorinated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCF_3, $OCHF_2$), hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., 2,2,2,-trifluoro-1-hydroxyl-1-(trifluoromethyl)ethyl), hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, Ar, Het, OAr, or OHet;

R^6 and R^7 are each, independently, H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxyalkyl having 2 to 8 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, or cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, or R^6 and R^7 together are an alkylene group containing 4-6 carbon atoms which forms a ring with the N atom (e.g., piperidinyl, pyrrolidinyl);

R^8 is H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CF_3), alkenyl having 3 to 6 carbon atoms, alkynyl having 3 to 6 carbon atoms (e.g., propynyl, pentenyl), wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het (e.g., phenylacetylene C_6H_5-C C-), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, Ar, or Het;

R^9 is Ar, Ar-alkyl wherein the alkyl portion has 1 to 4 carbon atoms, or Het;

R^{10} is alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CF_3), alkenyl having 3 to 6 carbon atoms, alkynyl having 3 to 6 carbon atoms (e.g., propynyl, pentenyl), wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het (e.g., phenylacetylene C_6H_5-C C-), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, hydroxyalkyl having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, NR^6R^7, NR^2R^8, Ar, or Het;

Ar is an aryl group containing 6 to 10 carbon atoms which is unsubstituted or substituted one or more times by alkyl having 1 to 8 C atoms, alkoxy having 1 to 8 C atoms, halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 C atoms, amino, cyano, hydroxyl, nitro, halogenated alkyl having 1 to 8 C atoms, halogenated alkoxy having 1 to 8 C atoms, hydroxyalkyl having 1 to 8 C atoms, hydroxyalkoxy having 2 to 8 C atoms, alkenyloxy having 3 to 8 C atoms, alkylthio having 1 to 8 C atoms, alkylsulphinyl having 1 to 8 C atoms, alkylsulphonyl having 1 to 8 C atoms, monoalkylamino having 1 to 8 C atoms, cycloalkylamino wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 C atoms and is optionally substituted, aryloxy wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms (e.g., phenyl, naphthyl, biphenyl) and is optionally substituted, arylthio wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms (e.g., phenyl, naphthyl, biphenyl) and is optionally substituted, cycloalkyloxy wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 C atoms and is optionally substituted, sulfo, sulfonylamino, acylamido (e.g., acetamido), acyloxy (e.g., acetoxy) or combinations thereof;

Het is a heterocyclic group, which is fully saturated, partially saturated or fully unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen (F, Cl,

Br, or I, preferably F or Cl), aryl having 6 to 10 carbon atoms (e.g., phenyl, naphthyl, biphenyl) which is optionally substituted, alkyl having 1 to 8 C atoms, alkoxy having 1 to 8 C atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, OH, alkoxycarbonylalkyl having 3 to 8 carbon atoms, amino, monoalkylamino having 1 to 8 C atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 8 C atoms, SO_2R^{11}, $-CXR^{11}$; piperidinylethyl or combinations thereof;

Carbo is a partially unsaturated carbocyclic group having 5 to 14 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl having 1 to 8 C atoms, alkoxy having 1 to 8 C atoms, hydroxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof (e.g., indanyl, tetrahydronaphthenyl, etc.); and

R^{11} is alkyl having 1 to 4 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CF_3), alkenyl having 3 to 6 carbon atoms, alkynyl having 3 to 6 carbon atoms (e.g., propynyl, pentenyl), wherein the alkyl, halogenated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het (e.g., phenylacetylene C_6H_5-C C-), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, hydroxyalkyl having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, or Ar; and

pharmaceutically acceptable salts thereof.

In Formula I, when A is an indazolyl group of subformula (a), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position, particularly via the 3-position. When A is a benzothiazolyl group of subformula (b), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 4 or 7 position. When A is a benzoisothiazolyl group of subformula (c), it is preferably attached to the remainder of the compound via its

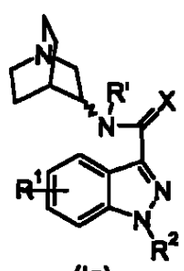
3, 4 or 7 position, particularly via the 3-position. When A is a benzisoxazolyl group of subformula (d), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position, particularly via the 3-position.

Similarly, in Formula II, when A is an indazolyl group of subformula (a), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position, particularly via the 3-position. When A is a benzothiazolyl group of subformula (b), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 4 or 7 position. When A is a benzoisothiazolyl group of subformula (c), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position, particularly via the 3-position. When A is a benzisoxazolyl group of subformula (d), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position, particularly via the 3-position.

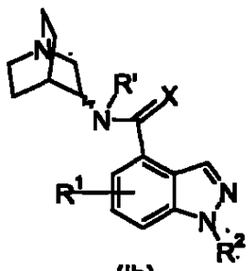
Also, in Formula III, when A is an indazolyl group of subformula (a), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position, particularly via the 3-position. When A is a benzothiazolyl group of subformula (b), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 4 or 7 position. When A is a benzoisothiazolyl group of subformula (c), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position, particularly via the 3-position. When A is a benzisoxazolyl group of subformula (d), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position, particularly via the 3-position.

Further, in Formula IV, when A is an indazolyl group of subformula (a), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position, particularly via the 3-position. When A is a benzothiazolyl group of subformula (b), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 4 or 7 position. When A is a benzoisothiazolyl group of subformula (c), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position, particularly via the 3-position. When A is a benzisoxazolyl group of subformula (d), it is preferably attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position, particularly via the 3-position.

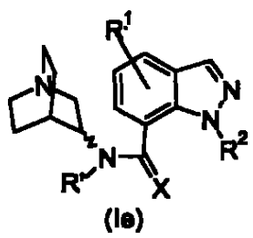
In Formulas I-IV, the indazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, and benzisoxazolyl groups of A can be attached to the remainder of the structure via any suitable attachment point. The following subformulas illustrate some of the preferred attachments between the indazole, benzothiazole, benzoisothiazole, and benzisoxazole groups and the remainder of the structure.



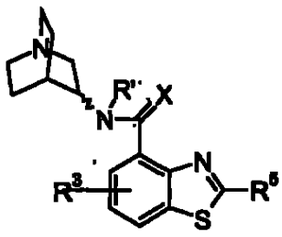
(Ia)



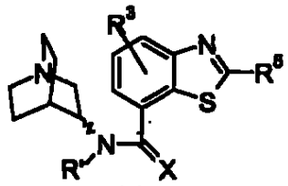
(Ib)



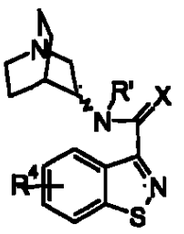
(Ie)



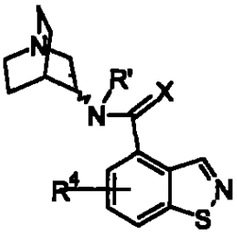
(If)



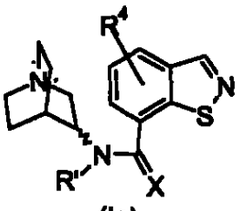
(Il)



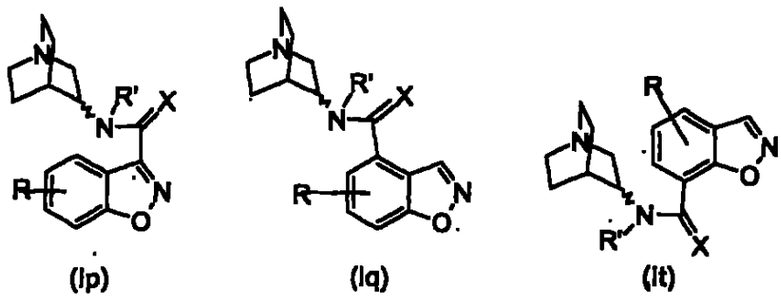
(Ij)



(Ik)

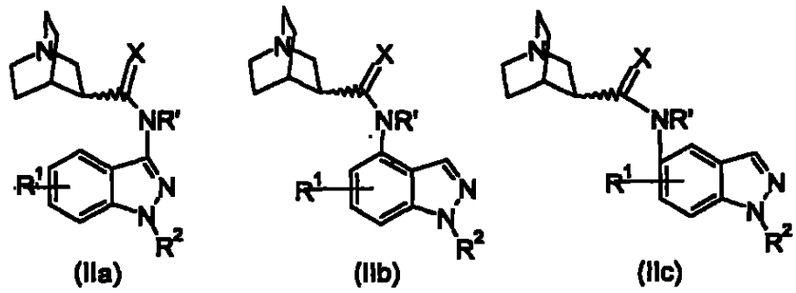


(Io)

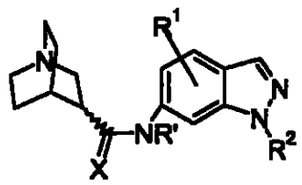


(Ip) (Iq) (It)

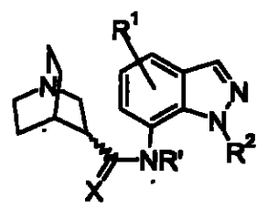
The following subformulas further illustrate some of the preferred attachments between the indazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl and benzisoxazolyl groups and the remainder of the structure.



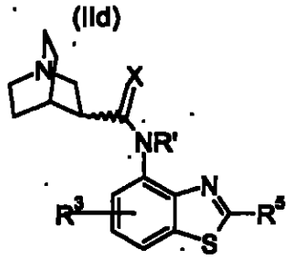
(IIa) (IIb) (IIc)



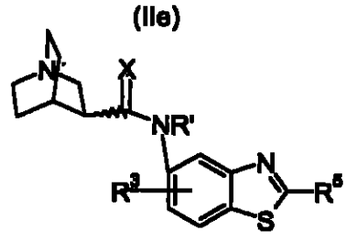
(IId)



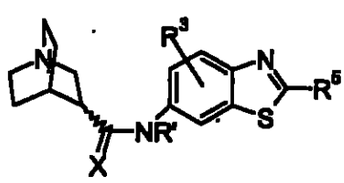
(IIe)



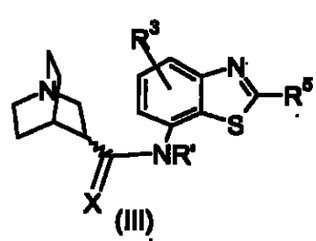
(IIf)



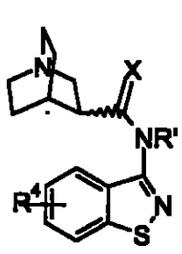
(IIg)



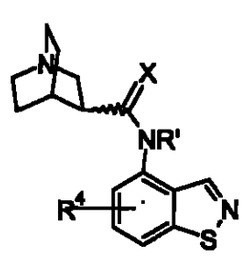
(IIh)



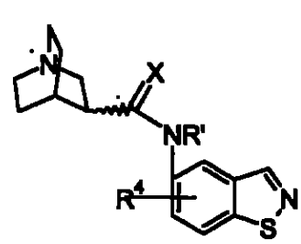
(III)



(IIj)

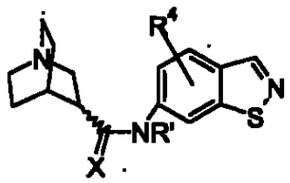


(IIk)

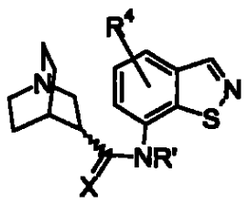


(IIm)

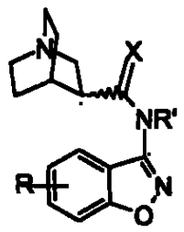
5



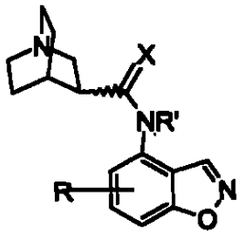
(IIn)



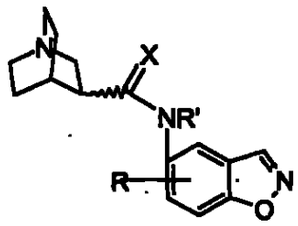
(IIo)



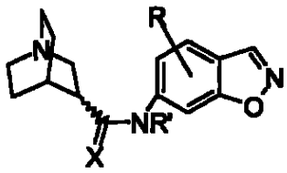
(IIp)



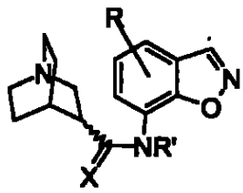
(IIq)



(IIr)

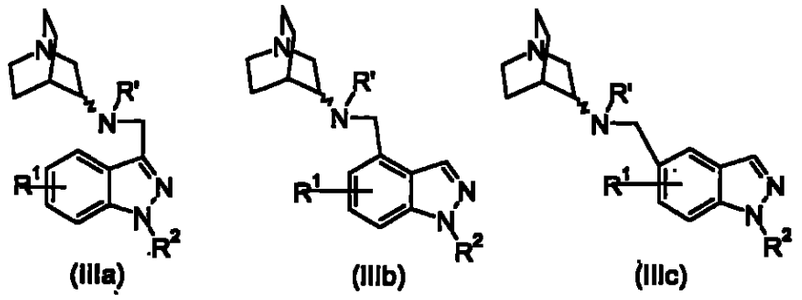


(IIs)

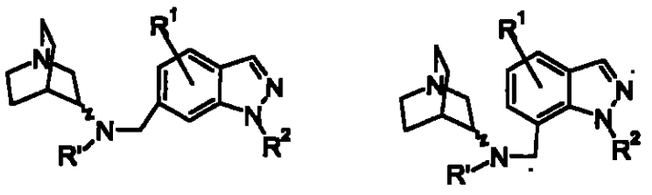


(IIt)

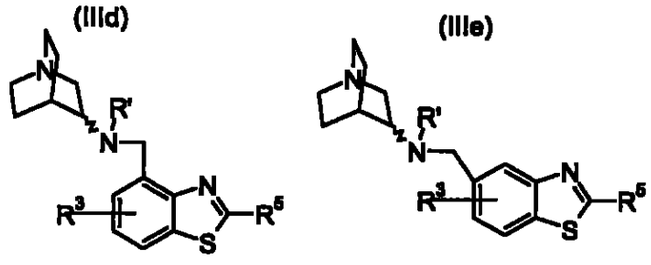
The following subformulas further illustrate some of the preferred attachments between the indazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl and benzisoxazolyl groups and the remainder of the structure.



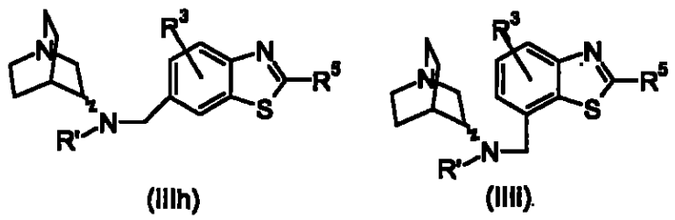
(IIIa) (IIIb) (IIIc)



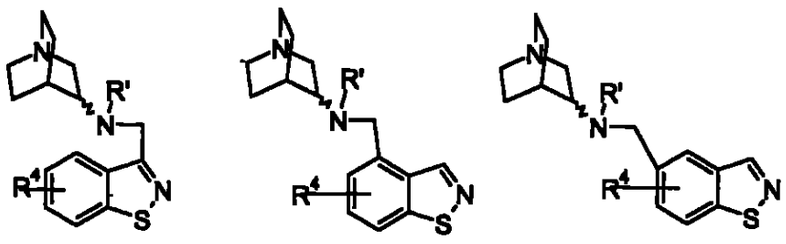
(IIId) (IIIe)



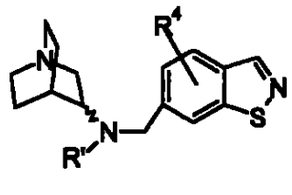
(IIIf) (IIIg)



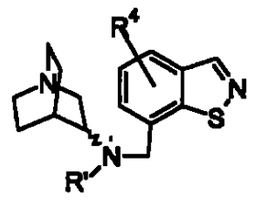
(IIIh) (IIIi)



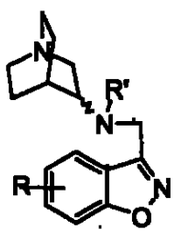
(IIIj) (IIIk) (IIIm)



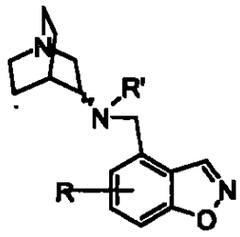
(IIIn)



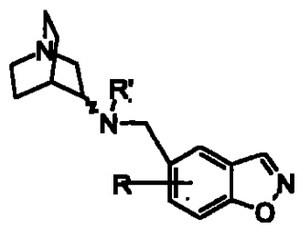
(IIIo)



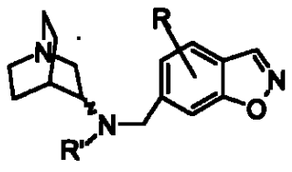
(IIIp)



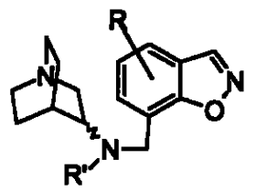
(IIIq)



(IIIr)

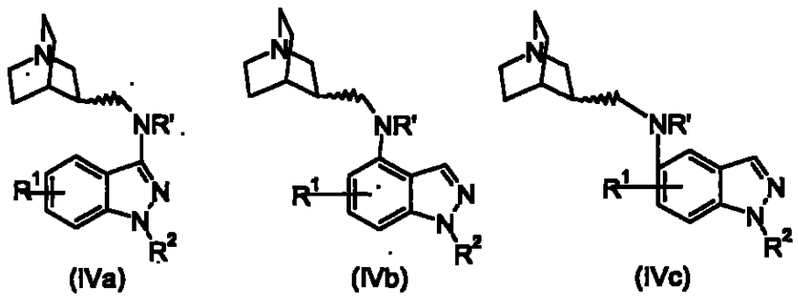


(IIIs)

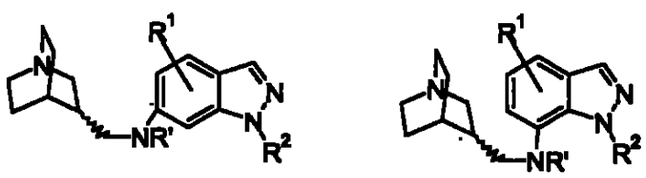


(IIIt)

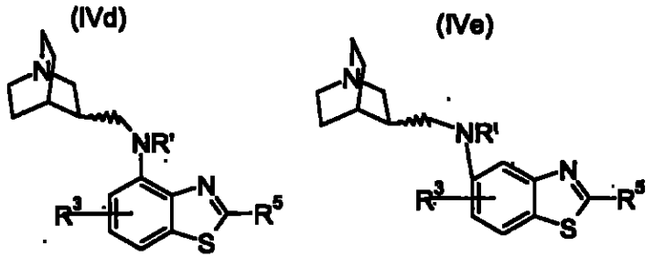
The following subformulas further illustrate some of the preferred attachments between the indazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl and benzisoxazolyl groups and the remainder of the structure.



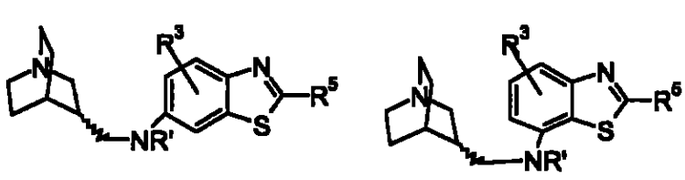
(IVa) (IVb) (IVc)



(IVd) (IVe)

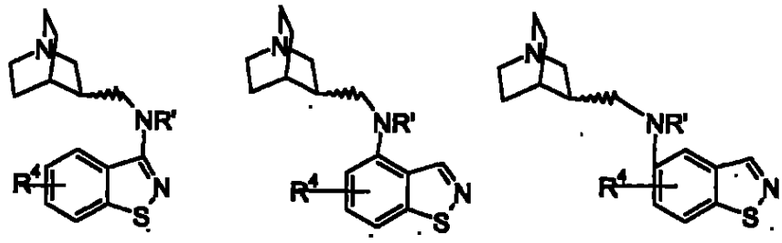


(IVf) (IVg)

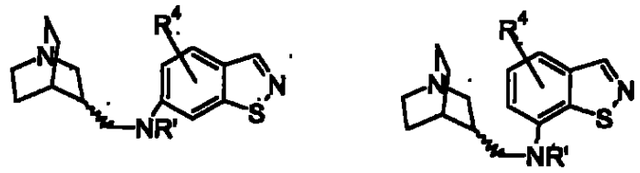


(IVh) (IVI)

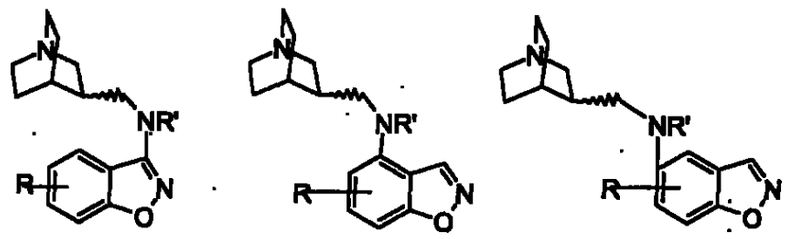
5



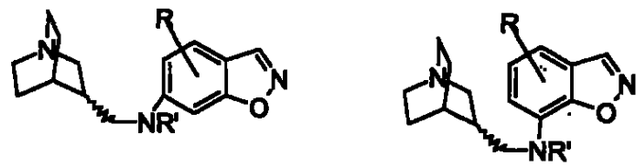
(IVj) (IVk) (IVm)



(IVn) (IVo)



(IVp) (IVq) (IVr)



(IVs) (IVt)

5

X is preferably O.

R' is preferably H or CH_3, particularly H.

Alkyl throughout means a straight-chain or branched-chain aliphatic hydrocarbon radical having preferably 1 to 4 carbon atoms. Suitable alkyl groups include but are not limited to methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, and tert-butyl.

Alkenyl throughout means a straight-chain or branched-chain aliphatic hydrocarbon radical having preferably 2 to 6 carbon atoms. Suitable alkenyl groups include but are not limited to ethenyl, propenyl, butenyl, and pentenyl.

Alkynyl throughout means a straight-chain or branched-chain aliphatic hydrocarbon radical having preferably 2 to 6 carbon atoms. Suitable alkynyl groups include but are not limited to ethyne, propyne, butyne, etc.

Alkoxy means alkyl-O- groups in which the alkyl portion preferably has 1 to 4 carbon atoms. Suitable alkoxy groups include but are not limited to methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, isobutoxy, and sec-butoxy.

Alkylthio means alkyl-S- groups in which the alkyl portion preferably has 1 to 4 carbon atoms. Suitable alkylthio groups include but are not limited to methylthio and ethylthio.

Cycloalkyl means a cyclic, bicyclic or tricyclic saturated hydrocarbon radical having 3 to 7 carbon atoms. Suitable cycloalkyl groups include but are not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. Other suitable cycloalkyl groups include but are not limited to spiropentyl, bicyclo[2.1.0]pentyl, and bicyclo[3.1.0]hexyl.

Cycloalkoxy means cycloalkyl-O- groups in which the cycloalkyl portion preferably is a cyclic, bicyclic or tricyclic saturated hydrocarbon radical having 3 to 7 carbon atoms.

Cycloalkylalkyl groups contain 4 to 7 carbon atoms. Suitable cycloalkylalkyl groups include but are not limited to, for example, cyclopropylmethyl, cyclopropylethyl, cyclobutylmethyl, and cyclopentylmethyl.

Cycloalkylalkoxy groups contain 4 to 7 carbon atoms. Suitable cycloalkylalkoxy groups include but are not limited to, for example, cyclo-propylmethyloxy, cyclopropylethyloxy, cyclobutylmethyloxy, and cyclo-pentylmethyloxy.

The cycloalkyl and cycloalkylalkyl groups can be substituted by C_{1-4}-alkyl, C_{1-4}-alkoxy, hydroxyl, amino, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, and/or dialkylamino in which each alkyl group has 1 to 4 carbon atoms.

Aryl, as a group or substituent per se or as part of a group or substituent, refers to an aromatic carbocyclic radical containing 6 to 10 carbon atoms, unless indicated otherwise. Suitable aryl groups include but are not limited to phenyl, napthyl and biphenyl. Substituted aryl groups include the above-described aryl groups which are substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxyalkoxy, carboxy, cyano, acyl, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, phenoxy, and acyloxy (e.g., acetoxy).

Heterocyclic groups refer to saturated, partially saturated and fully unsaturated heterocyclic groups having one, two or three rings and a total number of 5 to 10 ring atoms wherein at least one of the ring atoms is an N, O or S atom. Preferably, the heterocyclic group contains 1 to 3 hetero-ring atoms selected from N, O and S. Suitable saturated and partially saturated heterocyclic groups include, but are not limited to dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl,

piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, isoxazolinyl and the like. Suitable heteroaryl groups include but are not limited to furyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, naphthyridinyl and the like. Other examples of suitable heterocyclic groups, are 2-furyl, 3-furyl, 2-quinolinyl, 1,3-benzodioxyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 1,3-thiazoly-2-yl, 1,3-oxazol-2-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, 2-benzofuranyl, 2-benzothiophenyl, 3-thienyl, 2,3-dihydro-5-benzofuranyl, 4-indoyl, 4-pyridyl, 3-quinolinyl, 4-quinolinyl, 1,4-benzodioxan-6-yl, 3-indoyl, 2-pyrrolyl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, 5-indolyl, 1,5-benzoxepin-8-yl, 3-pyridyl, 6-coumarinyl, 5-benzofuranyl, 2-isoimidazol-4-yl, 3-pyrazolyl, and 3-carbazolyl.

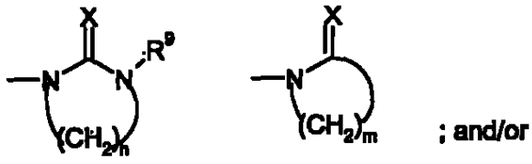
Substituted heterocyclic groups refer to the heterocyclic groups described above, which are substituted in one or more places by, for example, halogen, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, amino, alkylamino, and dialkylamino.

Radicals that are substituted one or more times preferably have 1 to 3 substituents, especially 1 or 2 substituents of the exemplified substituents. Halogenated radicals such as halogenated alkyls are preferably fluorinated and include but are not limited to perhalo radicals such as trifluoromethyl.

According to a further aspect of the invention, in the compounds of Formulas I-IV, when R is NR^6R^7, at least one of R^6 and R^7 is alkyl having 2 to 4 carbon atoms, alkoxyalkyl having 2 to 8 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, or cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, or R^6 and R^7 together are an alkylene group containing 4-6 carbon atoms which forms a ring with the N atom.

According to a further aspect of the invention, in the compounds of Formulas I-IV, R is not NR^6R^7.

According to a further aspect of the invention, in the compounds of Formulas I-IV, A is a radical according to formulas (a), (b) or (c), and at least one of R^1, R^3, or R^4 is H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms, wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms, alkylthio having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, Ar, Het, OAr, or OHet; or is of one of the following formulas



; and/or

R^2 is H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, or cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms; and/or

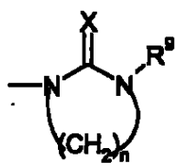
Het is a heterocyclic group, which is fully saturated, partially saturated or fully unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom,

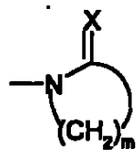
which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, aryl having 6 to 10 carbon atoms and is optionally substituted, alkyl having 1 to 8 C atoms, alkoxy having 1 to 8 C atoms, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, OH, alkoxycarbonylalkyl having 3 to 8 carbon atoms, amino, monoalkylamino having 1 to 8 C atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 8 C atoms, SO_2R^{11}, $-CXR^{11}$, piperidinylethyl or combinations thereof.

According to a further aspect of the invention, in the compounds of Formulas I-IV, at least one of R^1, R^3, or R^4 is

COH, NR^6R^7 wherein at least one of R^6 and R^7 is other than alkyl, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, alkyl having 1 to 4 carbon atoms which is substituted by Ar or Het, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms which is substituted by Ar or Het, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms which is optionally substituted by Ar or Het, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms which is optionally substituted by Ar or Het, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, OAr, OHet, or Het which is substituted by SO_2R^{11} or $-CXR^{11}$, or

is selected from the following formulas





; and/or

R^5 is carboxy, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms (e.g., ethynyl, propynyl), alkyl substituted by Ar or Het, alkenyl substituted by Ar or Het, alkynyl substituted by Ar or Het (e.g., phenylacetylene), cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., 2,2,2,-trifluoro-1-hydroxyl-1-(trifluoromethyl)ethyl), fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, OAr, OHet,-or Het which is substituted by SO_2R^{11} or $-CXR^{11}$.

According to a further aspect of the invention, in the compounds of Formulas I-IV, at least one of R^1, R^3, R^4, and R^5 is

carboxy, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms (e.g., ethynyl, propynyl), alkyl substituted by Ar or Het, alkenyl substituted by Ar or Het, alkynyl substituted by Ar or Het (e.g., phenylacetylene), cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., 2,2,2,-trifluoro-1-hydroxyl-1-(trifluoromethyl)ethyl), fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, OAr, OHet, or Het which is substituted by SO_2R^{11} or $-CXR^{11}$(Preferably, at least one of R^1, R^3, R^4, and R^5 is alkynyl having 2 to 6 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, or Ar-alkynyl (e.g., phenylacetylene), especially R^1 or R^4.);

R^6 and R^7 are each, independently, H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, or cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, or R^6 and R^7 together are an alkylene group containing 4-6 carbon atoms which forms a ring with the N atom;

R^9 is Ar or Het; and

Het is a heterocyclic group, which is fully saturated, partially saturated or fully unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen (F, Cl, Br, or I,

preferably F or Cl), aryl having 6 to 10 carbon atoms (e.g., phenyl, naphthyl, biphenyl) and is optionally substituted, alkyl having 1 to 8 C atoms, alkoxy having 1 to 8 C atoms, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, amino, monoalkylamino having 1 to 8 C atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 8 C atoms, SO_2R^{11}, $-CXR^{11}$, or combinations thereof.

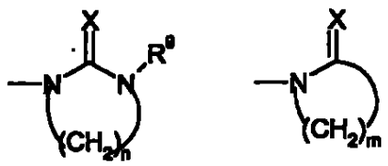
According to a further aspect of the invention, the compounds are selected from formula I in which A is of formulae (a) or (c), X is O, R^2 is H or alkyl (e.g., CH_3), and R^1 and R^4 are each F, Cl, CN, NO_2, NH_2, fluorinated alkyl (e.g., CF_3), alkoxy (e.g., OCH_3), fluorinated alkoxy (e.g., OCF_3), fluorinated hydroxyalkyl (e.g., 2,2,2,-trifluoro-1-hydroxyl-1-(trifluoromethyl)ethyl), alkynyl (e.g., ethynyl, propynyl), cycloalkyl, cycloalkylalkoxy, Ar, Ar-alkynyl (e.g., phenylacetylene), or Het. For example, R^1 and R^4 are each selected from F, Cl, CN, NO_2, NH_2, CF_3, OCH_3, OC_2H_5, OCF_3, 2,2,2,-trifluoro-1-hydroxyl-1-(trifluoromethyl)ethyl, ethynyl, propynyl, pentynyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopropylmethoxy, phenyl, phenylethynyl, dihydropyranyl (e.g., 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl), thiazolyl (e.g., 1,3-thiazol-2-yl), oxazolyl (e.g., 1,3-oxazol-2-yl), pyrrolidinyl (e.g., pyrrolidin-1-yl), piperidinyl (e.g. piperidin-1-yl), or morpholinyl (e.g. morpholin-4-yl). R^4 can also be selected from CN, alkoxy, fluorinated alkoxy, and cycloalkylalkoxy, such as CN, OCH_3, OC_2H_5, OCF_3, and cyclopropylmethoxy.

According to a further aspect of the invention, the compounds are selected from formulae Ia or Ij wherein R^2 is H or alkyl (e.g., CH_3), and R^1 and R^4 are each F, Cl, CN, NO_2, NH_2, fluorinated alkyl (e.g., CF_3), alkoxy (e.g., OCH_3), fluorinated alkoxy (e.g., OCF_3), fluorinated hydroxyalkyl (e.g., 2,2,2,-trifluoro-1-hydroxyl-1-(trifluoromethyl)ethyl), alkynyl (e.g., ethynyl, propynyl), cycloalkyl, cycloalkylalkoxy, Ar, Ar-alkynyl (e.g., phenylacetylene), or Het. For example, R^1 and R^4 are each selected from F, Cl, CN, NO_2, NH_2, CF_3, OCH_3, OC_2H_5, OCF_3, 2,2,2,-trifluoro-1-hydroxyl-1-(trifluoromethyl)ethyl, ethynyl, propynyl, pentynyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopropylmethoxy, phenyl, phenylethynyl, dihydropyranyl (e.g., 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl), thiazolyl (e.g., 1,3-thiazol-2-yl), oxazolyl (e.g., 1,3-oxazol-2-yl), pyrrolidinyl (e.g., pyrrolidin-1-yl), piperidinyl (e.g. piperidin-1-yl), or morpholinyl (e.g. morpholin-4-

yl). R^4 can also be selected from CN, alkoxy, fluorinated alkoxy, and cycloalkylalkoxy, such as CN, OCH_3, OC_2H_5, OCF_3, and cyclopropylmethoxy.

According to a further aspect of the invention, in the compounds of Formulas I-IV, at least one R^1, R^3 or R^4 is COH, NR^6R^7 wherein at least one of R^6 and R^7 is other than alkyl, or NR^2COOR^8.

According to a further aspect of the invention, in the compounds of Formulas I-IV, at least one R^1, R^3 or R^4 is selected from the following formulas



According to a further aspect of the invention, the compounds of Formulas I-IV, exhibit 2-3 of substituents R^1, R^3, or R^4.

According to a further aspect of the invention, in the compounds of Formulas I-IV, R^2 is fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms.

According to a further aspect of the invention, in the compounds of Formulas I-IV, at least one R^6 and R^7 is alkoxyalkyl having 2 to 8 carbon atoms.

According to a further aspect of the invention, in the compounds of Formulas I-IV, the compound exhibits at least one R^9 group that is Ar-alkyl wherein the alkyl portion has 1 to 4 carbon atoms.

According to a further aspect of the invention, in the compounds of Formulas I-IV, the compound exhibits at least one Het that is a heterocyclic group, which is fully

saturated, partially saturated or fully unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and which is substituted by at least one substituent selected from OH, alkoxycarbonylalkyl having 3 to 8 carbon atoms, and piperidinylethyl.

According to a further compound and/or method aspect of the invention, the compound of formulas I-IV is selected from (wherein compounds in their salt forms can also be in their non-salt forms):

3-{[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazole-6-carboxylic acid hydroformate,

3-{[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazole-6-carboxylic acid,

6-Amino-N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(cyclohex-1-en-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(cyclohex-1-en-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-chloro-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-chloro-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyano-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyano-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyclopentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluoro-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluoro-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-phenoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-phenoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-piperidin-1-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-piperidin-1-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-pyrrolidin-1-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(cyclopropylmethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(pent-1-yn-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(pent-1-yn-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(phenylethynyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(phenylethynyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydrotrifluoroacetate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclohexyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclohexyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclopentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-fluoro-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-morpholin-4-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-piperidin-1-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrotrifluoroacetate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-piperidin-1-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-pyrrolidin-1-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

41

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-chloro-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-chloro-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyano-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyano-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyclopentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluoro-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluoro-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-nitro-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(cyclopropylmethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(morpholin-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(prop-1-yn-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(prop-1-yn-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)ethyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclohexyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclohexyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclohexyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclopentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-fluoro-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-nitro-1*H*-indazole-3-carboxamide,
and physiologically acceptable salts thereof.

According to a further compound and/or method aspect of the invention, the compound of formulas I-IV is selected from (wherein compounds in their salt forms can also be in their non-salt forms):

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1-methyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1-ethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1-cyclopentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(nitro)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(hydroxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(hydroxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(nitro)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

44

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-bromo-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-bromo-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-4-nitro-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(nitro)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(nitro)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(hydroxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(formyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(hydroxymethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(cyclopentylamino)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-4-(3-thienyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-4-(2-thienyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-4-(2-thienyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(propyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(ethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(butyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-cyclopropyl-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-ethyl-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(methyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

46

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(tetrahydrofuran-3-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(cyclopropylmethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(2-methoxyethyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1*H*-pyrrol-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide;

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1*H*-pyrrol-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

5-Amino-*N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide,

5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide,

4-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide,

6-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

6-Amino-*N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

7-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide;

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(cyclopropylmethyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(4-methoxyphenyl)acetyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(trifluoroacetyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

47

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(ethylsulfonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(methylsulfonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(ethylsulfonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(ethylsulfonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(ethylsulfonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(methylsulfonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(methylsulfonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-[(methylsulfonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(benzylsulfonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[({[2-(2,6-dichlorophenyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(3-cyanophenyl)amino]carbonyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[({[2-(4-florophenyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(3,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

48

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(4-methylbenzyl)amino]carbonyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[({[2-(4-methylphenyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[({[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(cyclopentylamino)carbonyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(3-methoxybenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(cyclopentylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(3-methoxybenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(cyclopentylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-ylamino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[1-(2-piperidin-1-ylethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

Ethyl [4-(3-{[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]acetate hydroformate,

Benzyl (3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-5-yl)carbamate,

Vinyl (3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-5-yl)carbamate, and

physiologically acceptable salts thereof.

According to a further compound and/or method aspect of the invention, the compound of formulas I-IV is selected from (wherein compounds in their salt forms can also be in their non-salt forms):

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-bromo-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,8-dihydropyrrolo[3,2-g]indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzyl-6-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(3-thienyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-fluoro-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-fluoro-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyclopropyl-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-5-(3-thienyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(methyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(hydroxy)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride,

51

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl)-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl)-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(cyclopropylmethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(cyclopentyloxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(cyclopropylmethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(benzyloxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yloxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[2-(dimethylamino)ethoxy]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-1-(ethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-bromo-1-(ethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-1-(cyclopropylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

52

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(dimethylamino)methyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(diethylamino)methyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)oxy]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-ethyl-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-ethyl-5-trifluoromethoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-cyclopropylmethyl-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-cyclopropylmethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-cyclopropylmethyl-5-trifluoromethoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-ethyl-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-cyclorpopylmethyl-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-ethyl-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-formylcyclohex-1-en-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(2-methoxyethoxy)propoxy]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[4-(3-furoyl)piperazin-1-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-ethoxypyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-ethoxypyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

6-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide,

5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(ethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

6-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(ethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

Methyl 4-[(3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-5-yl)amino]butanoate dihydroformate,

Methyl 4-[(3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-6-yl)amino]butanoate dihydroformate,

tert-Butyl {2-[(3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1,2-benzisothiazol-6-yl)amino]ethyl}propylcarbamate hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(dimethylamino)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2-methoxyethyl)-5-[(2-methoxyethyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[2-(diethylamino)-2-oxoethyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(butylamino)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(cyclopropylmethyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(dimethylamino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(diethylamino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1-(cyclopropylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(trifluoroacetyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylcarbonyl)-5-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-[(4-methoxyphenyl)acetyl]-5-{[(4-methoxyphenyl)acetyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

6-(Acetylamino)-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(dimethylamino)sulfonyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(benzylsulfonyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-6-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide;

N(3)-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N(1)-(3-methoxybenzyl)-5-({[(3-methoxybenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-1,3-dicarboxamide,

N(3)-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N(1)-(4-fluorobenzyl)-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-1,3-dicarboxamide,

N(3)-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N(1)-cyclopentyl-5-{[(cyclopentylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-1,3-dicarboxamide hydroformate,

N(3)-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N(1)-propyl-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-1,3-dicarboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(cyclopropylmethyl)amino]carbonothioyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(cyclopropylmethyl)amino]carbonothioyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(propylmethylamino)carbonothioyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(tert-butylamino)carbonothioyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(sec-butylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-ethyl-6-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(ethyl)-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

Isopropyl {3-{[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-5-yl}carbamate hydroformate,

Isopropyl {3-{[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1-[(isopropylamino)carbonyl]-1*H*-indazol-5-yl}carbamate hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Oxido-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrobromide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrobromide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(diethylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(2-oxo-4-phenylpyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-oxo-3-propylimidazolidin-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[2-(propylamino)ethyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-isopropyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-propyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide,

57

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-bromo-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-isopropyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-propyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
6-[Acetyl(methyl)amino]-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[methyl(propionyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-*N*-methyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1-ethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1-ethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1-cyclopropylmethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2-methoxyethyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1-ethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

tert-Butyl 3-[3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazol-1-yl]pyrrolidine-1-carboxylate hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-pyrrolidin-3-yl-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1-(2-thienylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2-phenoxyethyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

and
physiologically acceptable salts thereof.

Preferred aspects include pharmaceutical compositions comprising a compound of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier and, optionally, another active agent as discussed below; a method of stimulating or activating inhibiting alpha-7 nicotinic receptors, e.g., as determined by a conventional assay or one described herein, either *in vitro* or *in vivo* (in an animal, e.g., in an animal model, or in a mammal or in a human); a method of treating a neurological syndrome, e.g., loss of memory, especially long-term memory, cognitive impairment or decline, memory impairment, etc. method of treating a disease state modulated by nicotinic alpha-7 activity, in a mammal, e.g., a human, e.g., those mentioned herein.

The compounds of the present invention may be prepared conventionally. Some of the known processes that can be used are described below. All starting materials are known or can be conventionally prepared from known starting materials.

Acids that were used in the preparation of the bicyclobase amide were commercially available or were prepared by known procedures described in the literature or as described below. For example, indazole-3-carboxylic acid was commercially available. Positional isomers of indazole carboxylic acid were prepared from the requisite bromo-2-methylanilines by diazotization followed by metal-halogen exchange

and trapping with carbon dioxide (Se e.g., DeLucca, G.V. Substituted 2H-1,3-Diazapin-2-one Useful as an HIV Protease Inhibitor, US 6,313,110 B1, November 6, 2001; and Sun, J.H.; Teleha, C.A.; Yan, J.S.; Rodgers, J.D.; Nugiel, D.A. Efficient Synthesis of 5-(Bromomethyl)- and 5-(Aminomethyl)-1-THP-Indazole, *J. Org. Chem.* 1997, *62*, 5627-5629). A variety of the simple substituted indazole-3-acids, such as the bromoindazole acids, were prepared from the corresponding isatins by basic hydrolysis, diazotization, and reduction (Snyder, H.R.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, *74*, 2009).

Some substituted indazole-3-acids were prepared by modifying existing indazole acids or esters. For example, 5-nitroindazole-3-acid was prepared by nitration of indazole-3-acid (Kamm, O.; Segur, J.B. *Org. Syn. Coll. Vol 1*. 1941, 372). 6-Nitroindazole-3-acid was prepared from 3-iodo-6-nitroindazole using copper (I) cyanide followed by hydrolysis. Some non-aromatic heterocyclic derivatives were prepared from the bromides by metal-halogen exchange, trapping of indazole aryllithiums with ketones, followed by reduction or acid mediated elimination. Trapping of the indazole aryllithiums with amides provided ketones and aldehydes that served as useful precursors for, among other things, reductive aminations. Aromatic substituted indazole-3-acids were prepared from the bromides via palladium mediated cross-coupling with boronic acids or aryl zinc reagents (Reeder, M.R.; et. al. *Org. Proc. Res. Devel.* 2003, *7*, 696). 4-Bromo-5-methoxyindazole- and 7-bromo-6-methoxyindazole-3-carboxylic acids were prepared from the corresponding methoxyindazole-3-carboxylates by bromination and saponification. 4-Fluoro-5-methoxyindazole- and 7-fluoro-6-methoxyindazole-3-carboxylic acids were prepared from the corresponding methoxyindazole-3-carboxylates by fluorination and saponification. 5-Bromo-4-nitroindazole- and 6-bromo-7-nitroindazole-3-carboxylic acids were prepared from the corresponding bromoindazole-3-carboxylates by nitration and saponification. Subjecting the nitro bromides to hydrogenolysis provided 4-aminoindazole- and 7-aminoindazole-3-carboxylic acids. The aminoindazole esters were transformed to additional useful acid analogs by reductive amination, alkylation, and acylation strategies. *N*-1-Alkylated indazole-3-carboxylic acids were prepared from the corresponding indazole esters by standard alkylation procedures. *N*-1-Arylated indazole-3-carboxylic acids were prepared from the

corresponding indazole esters by copper mediated cross couplings with boronic acids. Phenol derivatives were prepared from the corresponding methoxy acids using boron tribromide.

Some substituted indazole-3-acids were prepared from simple benzene derivatives. For example, 5-difluoromethoxyindazole-3-acid was prepared from 3-bromo-4-nitrophenol by reaction with ethyl difluoroacetate, reaction with diethyl malonate, decarboxylative saponification, esterification, reduction of the nitro group, and diazotization. 6-Difluoromethoxyindazole-3-acid was prepared in a similar manner from 2-bromo-5-difluoromethoxynitrobenzene. The 2-bromo-5-difluoromethoxynitrobenzene used in that preparation was prepared from 4-nitrophenol by ether formation, nitro reduction with concomitant protection as the amide, nitration, amide hydrolysis, and a Sandmeyer reaction with copper (I) bromide. 6-Benzyloxyindazole-3-carboxylic acid and ester was prepared from 4-methoxynitrobenzene by nitro reduction with concomitant protection as the amide, nitration, amide hydrolysis, Sandmeyer reaction with copper (I) bromide, and demethylation. The phenol was alkylated with benzyl bromide and the arylbromide was subjected to reaction with diethyl malonate, decarboxylative saponification, esterification, reduction of the nitro group, and diazotization. The 5-benzyloxy analog was prepared in a similar manner from 4-benzyloxy-2-bromonitrobenzene (Parker, K.A.; Mindt, T.L. *Org. Lett.* 2002, *4*, 4265.) The benzyl group was removed by hydrogenolysis and the resulting phenol was transformed to ether derivatives via either alkylation or Mitsunobu reaction conditions. 4-Methoxyindazole acid was prepared from 4-methoxyaniline by amide formation, nitration, amide hydrolysis, Sandmeyer reaction with copper (I) bromide, nitro reduction, isatin formation and rearrangement to the indazole, followed by hydrogenolytic removal of the bromine.

The benzisoxazole-, benzisoxazole-, and benzothiazolecarboxylic acids were prepared using similar strategies outlined for the indazole acids. For example, ethyl 6-bromobenzisoxazole-3-carboxylate was prepared from 2,5-dibromonitrobenzene by reaction with diethyl malonate, saponification and decarboxylation, and reaction with isoamylnitrite. Ethyl benzisoxazole-3-carboxylate was obtained by hydrogenolysis of the

6-bromo derivative. 4-Benzothiazolecarboxylic acid was prepared from 2-amino-4-chloro-benzothiazole by reaction with isoamyl nitrite followed by metal-halogen exchange and trapping with carbon dioxide. 5-Benzothiazolecarboxylic acid was prepared from 4-chloro-3-nitrobenzoic acid by reaction with Na_2S and sodium hydroxide followed by reduction with zinc in formic acid. 3-Benzisothiazolecarboxylic acid was prepared from thiophenol by reaction with oxalyl chloride and aluminum chloride followed by treatment with hydroxylamine, hydrogen peroxide, and sodium hydroxide.

The bicycloamines, 3-aminoquinuclidine and the *R*- and *S*- enantiomers thereof, used in the preparation of the bicyclobase amides were commercially available. The *N*-alkylated quinuclidines were prepared by acylation of 3-aminoquinuclidine followed by reduction of the amide. 3-Aminomethylquinuclidine was prepared from 3-quinuclidinone by the action of *p*-tolylsulfonylmethyl isocyanide followed by hydrogenation of the nitrile.

The bicyclobase amides were prepared from the acids and the bicycloamines using standard peptide coupling agents, such as HBTU, HATU, or HOBt and EDCI, or by converting the acids to the corresponding acid chloride and then reaction with the bicycloamine (Macor, J.E.; Gurley, D.; Lanthorn, T.; Loch, J.; Mack, R.A.; Mullen, G.; Tran, O.; Wright, N.; and J. E. Macor et al., "The 5-HT3-Antagonwast Tropisetron (ICS 205-930) was a Potent and Selective α-7 Nicotinic Receptor Partial Agonist," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, *9*, 319-321). The couplings were generally performed at room temperatures for 18-24 hours. The resultant adducts were isolated and purified by standard techniques, such as chromatography or recrystallization, practiced by those skilled in the art.

One of ordinary skill in the art will recognize that compounds of Formulas I-IV can exist in different tautomeric and geometrical isomeric forms. All of these compounds, including *cis* isomers, *trans* isomers, diastereomic mixtures, racemates, nonracemic mixtures of enantiomers, substantially pure, and pure enantiomers, are within the scope of the present invention. Substantially pure enantiomers contain no more than

5% w/w of the corresponding opposite enantiomer, preferably no more than 2%, most preferably no more than 1%.

The optical isomers can be obtained by resolution of the racemic mixtures according to conventional processes, for example, by the formation of diastereoisomeric salts using an optically active acid or base or formation of covalent diastereomers. Examples of appropriate acids are tartaric, diacetyltartaric, dibenzoyltartaric, ditoluoyltartaric and camphorsulfonic acid. Mixtures of diastereoisomers can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical and/or chemical differences by methods known to those skilled in the art, for example, by chromatography or fractional crystallization. The optically active bases or acids are then liberated from the separated diastereomeric salts. A different process for separation of optical isomers involves the use of chiral chromatography (e.g., chiral HPLC columns), with or without conventional derivation, optimally chosen to maximize the separation of the enantiomers. Suitable chiral HPLC columns are manufactured by Diacel, e.g., Chiracel OD and Chiracel OJ among many others, all routinely selectable. Enzymatic separations, with or without derivitization, are also useful. The optically active compounds of Formulas I-IV can likewise be obtained by utilizing optically active starting materials in chiral synthesis processes under reaction conditions which do not cause racemization.

In addition, one of ordinary skill in the art will recognize that the compounds can be used in different enriched isotopic forms, e.g., enriched in the content of ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C and/or ^{14}C. In one particular embodiment, the compounds are deuterated. Such deuterated forms can be made the procedure described in U.S. Patent Nos. 5,846,514 and 6,334,997. As described in U.S. Patent Nos. 5,846,514 and 6,334,997, deuteration can improve the efficacy and increase the duration of action of drugs.

Deuterium substituted compounds can be synthesized using various methods such as described in: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In:

Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110 pp. CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN:0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS; and 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.

Where applicable, the present invention also relates to useful forms of the compounds as disclosed herein, such as pharmaceutically acceptable salts or prodrugs of all the compounds of the present invention for which salts or prodrugs can be prepared. Pharmaceutically acceptable salts include those obtained by reacting the main compound, functioning as a base, with an inorganic or organic acid to form a salt, for example, salts of hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, methane sulfonic acid, camphor sulfonic acid, oxalic acid, maleic acid, succinic acid, citric acid, formic acid, hydrobromic acid, benzoic acid, tartaric acid, fumaric acid, salicylic acid, mandelic acid, and carbonic acid. Pharmaceutically acceptable salts also include those in which the main compound functions as an acid and is reacted with an appropriate base to form, e.g., sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium, and choline salts. Those skilled in the art will further recognize that acid addition salts of the claimed compounds may be prepared by reaction of the compounds with the appropriate inorganic or organic acid via any of a number of known methods. Alternatively, alkali and alkaline earth metal salts can be prepared by reacting the compounds of the invention with the appropriate base via a variety of known methods.

The following are further examples of acid salts that can be obtained by reaction with inorganic or organic acids: acetates, adipates, alginates, citrates, aspartates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, butyrates, camphorates, digluconates, cyclopentanepropionates, dodecylsulfates, ethanesulfonates, glucoheptanoates, glycerophosphates, hemisulfates, heptanoates, hexanoates, fumarates, hydrobromides, hydroiodides, 2-hydroxy-ethanesulfonates, lactates, maleates, methanesulfonates,

nicotinates, 2-naphthalenesulfonates, oxalates, palmoates, pectinates, persulfates, 3-phenylpropionates, picrates, pivalates, propionates, succinates, tartrates, thiocyanates, tosylates, mesylates and undecanoates.

Preferably, the salts formed are pharmaceutically acceptable for administration to mammals. However, pharmaceutically unacceptable salts of the compounds are suitable as intermediates, for example, for isolating the compound as a salt and then converting the salt back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent. The free base can then, if desired, be converted to a pharmaceutically acceptable acid addition salt.

The compounds of the invention can be administered alone or as an active ingredient of a formulation. Thus, the present invention also includes pharmaceutical compositions of compounds of Formulas I-IV, containing, for example, one or more pharmaceutically acceptable carriers.

Numerous standard references are available that describe procedures for preparing various formulations suitable for administering the compounds according to the invention. Examples of potential formulations and preparations are contained, for example, in the Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (current edition); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) current edition, published by Marcel Dekker, Inc., as well as Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (current edition).

In view of their alpha-7 stimulating activity and, preferably their high degree of selectivity, the compounds of the present invention can be administered to anyone needing stimulation of alpha-7 receptors. Administration may be accomplished according to patient needs, for example, orally, nasally, parenterally (subcutaneously, intravenously, intramuscularly, intrasternally and by infusion) by inhalation, rectally, vaginally, topically and by ocular administration.

Various solid oral dosage forms can be used for administering compounds of the invention including such solid forms as tablets, gelcaps, capsules, caplets, granules, lozenges and bulk powders. The compounds of the present invention can be administered alone or combined with various pharmaceutically acceptable carriers, diluents (such as sucrose, mannitol, lactose, starches) and excipients known in the art, including but not limited to suspending agents, solubilizers, buffering agents, binders, disintegrants, preservatives, colorants, flavorants, lubricants and the like. Time release capsules, tablets and gels are also advantageous in administering the compounds of the present invention.

Various liquid oral dosage forms can also be used for administering compounds of the inventions, including aqueous and non-aqueous solutions, emulsions, suspensions, syrups, and elixirs. Such dosage forms can also contain suitable inert diluents known in the art such as water and suitable excipients known in the art such as preservatives, wetting agents, sweeteners, flavorants, as well as agents for emulsifying and/or suspending the compounds of the invention. The compounds of the present invention may be injected, for example, intravenously, in the form of an isotonic sterile solution. Other preparations are also possible.

Suppositories for rectal administration of the compounds of the present invention can be prepared by mixing the compound with a suitable excipient such as cocoa butter, salicylates and polyethylene glycols. Formulations for vaginal administration can be in the form of a pessary, tampon, cream, gel, paste, foam, or spray formula containing, in addition to the active ingredient, such suitable carriers as are known in the art.

For topical administration the pharmaceutical composition can be in the form of creams, ointments, liniments, lotions, emulsions, suspensions, gels, solutions, pastes, powders, sprays, and drops suitable for administration to the skin, eye, ear or nose. Topical administration may also involve transdermal administration via means such as transdermal patches.

Aerosol formulations suitable for administering via inhalation also can be made. For example, for treatment of disorders of the respiratory tract, the compounds according to the invention can be administered by inhalation in the form of a powder (e.g., micronized) or in the form of atomized solutions or suspensions. The aerosol formulation can be placed into a pressurized acceptable propellant.

The compounds can be administered as the sole active agent or in combination with other pharmaceutical agents such as other agents used in the treatment of cognitive impairment and/or memory loss, e.g., other α-7 agonists, PDE4 inhibitors, calcium channel blockers, muscarinic m1 and m2 modulators, adenosine receptor modulators, amphakines NMDA-R modulators, mGluR modulators, dopamine modulators, serotonin modulators, canabinoid modulators, and cholinesterase inhibitors (e.g., donepezil, rivastigimine, and glanthanamine). In such combinations, each active ingredient can be administered either in accordance with their usual dosage range or a dose below their usual dosage range.

The compounds of the invention can be used in conjunction with "positive modulators" which enhance the efficacy of nicotinic receptor agonists. See, e.g., the positive modulators disclosed in WO 99/56745, WO 01/32619, and WO 01/32622. Such combinational therapy can be used in treating conditions/diseases associated with reduced nicotinic transmission.

Further the compounds may be used in conjunction with compounds that bind to Aβ peptides and thereby inhibit the binding of the peptides to α7nACh receptor subtypes. See, e.g., WO 99/62505.

The present invention further includes methods of treatment that involve activation of α-7 nicotinic receptors. Thus, the present invention includes methods of selectively activating/stimulating α-7 nicotinic receptors in a patient (e.g., a mammal such as a human) wherein such activation/stimulation has a therapeutic effect, such as where such activation may relieve conditions involving neurological syndromes, such as

the loss of memory, especially long-term memory. Such methods comprise administering to a patient (e.g., a mammal such as a human) in need thereof, an effective amount of a compound of Formulas I-IV, alone or as part of a formulation, as disclosed herein.

In accordance with a method aspect of the invention, there is provided a method of treating a patient (e.g., a mammal such as a human) suffering from a disease state (e.g., memory impairment) comprising administering to the patient a compound according to Formulas I-IV. Preferably, the disease state involves decreased nicotinic acetylcholine receptor activity.

In accordance with a method aspect of the invention there is provided a method for the treatment or prophylaxis of a disease or condition resulting from dysfunction of nicotinic acetylcholine receptor transmission in a patient (e.g., a mammal such as a human) comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

In accordance with a method aspect of the invention there is provided a method for the treatment or prophylaxis of a disease or condition resulting from defective or malfunctioning nicotinic acetylcholine receptors, particularly α7nACh receptors, in a patient (e.g., a mammal such as a human) comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

In accordance with a method aspect of the invention there is provided a method for the treatment or prophylaxis of a disease or condition resulting from suppressed nicotinic acetylcholine receptor transmission in a patient (e.g., a mammal such as a human) comprising administering an amount of a compound according to Formulas I-IV effective to activate α7nACh receptors.

In accordance with another method aspect of the invention there is provided a method for the treatment or prophylaxis of a psychotic disorder, a cognition impairment

(e.g., memory impairment), or neurodegenerative disease in a patient (e.g., a mammal such as a human) comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

In accordance with another method aspect of the invention there is provided a method for the treatment or prophylaxis of a disease or condition resulting from loss of cholinergic synapses in a patient (e.g., a mammal such as a human) comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

In accordance with another method aspect of the invention there is provided a method for the treatment or prophylaxis of a neurodegenerative disorder by activation of α7nACh receptors in a patient (e.g., a mammal such as a human) comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

In accordance with another method aspect of the invention there is provided a method for protecting neurons in a patient (e.g., a mammal such as a human) from neurotoxicity induced by activation of α7nACh receptors comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

In accordance with another method aspect of the invention there is provided a method for the treatment or prophylaxis of a neurodegenerative disorder by inhibiting the binding of Aβ peptides to α7nACh receptors in a patient (e.g., a mammal such as a human) comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

In accordance with another method aspect of the invention there is provided a method for protecting neurons in a patient (e.g., a mammal such as a human) from neurotoxicity induced by Aβ peptides comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

In accordance with another method aspect of the invention there is provided a method for alleviating inhibition of cholinergic function induced by Aβ peptides in a patient (e.g., a mammal such as a human) comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

A subject or patient in whom administration of the therapeutic compound is an effective therapeutic regimen for a disease or disorder is preferably a human, but can be any animal, including a laboratory animal in the context of a clinical trial or screening or activity experiment. Thus, as can be readily appreciated by one of ordinary skill in the art, the methods, compounds and compositions of the present invention are particularly suited to administration to any animal, particularly a mammal, and including, but by no means limited to, humans, domestic animals, such as feline or canine subjects, farm animals, such as but not limited to bovine, equine, caprine, ovine, and porcine subjects, wild animals (whether in the wild or in a zoological garden), research animals, such as mice, rats, rabbits, goats, sheep, pigs, dogs, cats, etc., avian species, such as chickens, turkeys, songbirds, etc., i.e., for veterinary medical use.

The compounds of the present invention are nicotinic alpha-7 ligands, preferably agonists, especially partial agonists, for the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor. Assays for determining nicotinic acetylcholine activity are known within the art. See, e.g., 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. As agonists for α7nACh receptors, the compounds are useful in the prophylaxis and treatment of a variety of diseases and conditions associated with the central nervous system. Nicotinic acetylcholine receptors are ligand-gastrol ion-channel receptors that are composed of five subunit proteins which form a central ion-conducting pore. Presently, there are eleven known neuronal nACh receptor subunits (α2 - α9 and β2 - β4). There are also five further subunits expressed in the peripheral nervous system (α1, β1, γ, δ, ε).

70

The nACh receptor subtypes can be homopentameric or heteropentameric. The subtype which has received considerable attention is the homopentameric α7 receptor subtype formed from five α7 subunits. The α7nACh receptors exhibit a high affinity for nicotine (agonist) and for α-bungarotoxin (antagonist). Studies have shown the α7nACh receptor agonists can be useful in the treatment of psychotic diseases, neurodegenerative diseases, and cognitive impairments, among other things. While nicotine is a known agonist, there is a need for the development of other α7nACh receptor agonists, especially selective agonists, which are less toxic or exhibit fewer side effects than nicotine.

The compound anabaseine, i.e., 2-(3-pyridyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridine is a naturally occurring toxin in certain marine worms (nemertine worms) and ants. See, e.g., Kem et al., Toxicon, 9:23, 1971. Anabaseine is a potent activator of mammalian nicotinic receptors. See, e.g., Kem, Amer. Zoologist, 25, 99, 1985. Certain anabaseine analogs such as anabasine and DMAB (3-[4-(dimethylamino)benzylidene]-3,4,5,6-tetrahydro-2',3'-bipyridine) are also known nicotinic receptor agonists. See, e.g., US 5,602,257 and WO 92/15306. One particular anabaseine analog, (E-3-[2,4-dimethoxy-benzylidene]-anabaseine, also known as GTS-21 and DMXB (see, e.g., US 5,741,802), is a selective partial α7nACh receptor agonist that has been studied extensively. For example, abnormal sensory inhibition is a sensory processing deficit in schizophrenics and GTS-21 has been found to increase sensory inhibition through interaction with α7nACh receptors. See, e.g., Stevens et al., Psychopharmacology, 136: 320-27 (1998).

Another compound which is known to be a selective α7nACh receptor agonist is Tropisetron, i.e., 1αH, 5αH-tropan-3α-yl indole-3-carboxylate. See J. E. Macor et al., The 5-HT3-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) is a Potent and Selective A7 Nicotinic Receptor Partial Agonist, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 319-321).

Agents that bind to nicotinic acetylcholine receptors have been indicated as useful in the treatment and/or prophylaxis of various diseases and conditions, particularly psychotic diseases, neurodegenerative diseases involving a dysfunction of the cholinergic

system, and conditions of memory and/or cognition impairment, including, for example, schizophrenia, anxiety, mania, depression, manic depression [examples of psychotic disorders], Tourette's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's disease [examples of neurodegenerative diseases], cognitive disorders (such as Alzheimer's disease, Lewy Body Dementia, Amyotrophic Lateral Sclerosis, memory impairment, memory loss, cognition deficit, attention deficit, Attention Deficit Hyperactivity Disorder), and other uses such as treatment of nicotine addiction, inducing smoking cessation, treating pain (i.e., analgesic use), providing neuroprotection, and treating jetlag. See, e.g., 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., Chapter 5, 41-51 (2000); Stevens et al., Psychopharmatology, (1998) 136: 320-27; and Shytle et al., Molecular Psychiatry, (2002), 7, pp. 525-535.

Thus, in accordance with the invention, there is provided a method of treating a patient, especially a human, suffering from psychotic diseases, neurodegenerative diseases involving a dysfunction of the cholinergic system, and conditions of memory and/or cognition impairment, including, for example, schizophrenia, anxiety, mania, depression, manic depression [examples of psychotic disorders], Tourette's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's disease [examples of neurodegenerative diseases], and/or cognitive disorders (such as Alzheimer's disease, Lewy Body Dementia, Amyotrophic Lateral Sclerosis, memory impairment, memory loss, cognition deficit, attention deficit, Attention Deficit Hyperactivity Disorder) comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

Neurodegenerative disorders included within the methods of the present invention include, but are not limited to, treatment and/or prophylaxis of Alzheimer's diseases, Pick's disease, diffuse Lewy Body disease, progressive supranuclear palsy (Steel-Richardson syndrome), multisystem degeneration (Shy-Drager syndrome), motor neuron diseases including amyotrophic lateral sclerosis, degenerative ataxias, cortical basal degeneration, ALS-Parkinson's-Dementia complex of Guam, subacute sclerosing panencephalitis, Huntington's disease, Parkinson's disease, synucleinopathies, primary

progressive aphasia, striatonigral degeneration, Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3, olivopontocerebellar degenerations, Gilles De La Tourette's disease, bulbar, pseudobulbar palsy, spinal muscular atrophy, spinobulbar muscular atrophy (Kennedy's disease), primary lateral sclerosis, familial spastic paraplegia, Werdnig-Hoffmann disease, Kugelberg-Welander disease, Tay-Sach's disease, Sandhoff disease, familial spastic disease, Wohlfart-Kugelberg-Welander disease, spastic paraparesis, progressive multifocal leukoencephalopathy, prion diseases (such as Creutzfeldt-Jakob, Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease, Kuru and fatal familial insomnia), and neurodegenerative disorders resulting from cerebral ischemia or infarction including embolic occlusion and thrombotic occlusion as well as intracranial hemorrhage of any type (including, but not limited to, epidural, subdural, subarachnoid and intracerebral), and intracranial and intravertebral lesions (including, but not limited to, contusion, penetration, shear, compression and laceration).

In addition, α7nACh receptor agonists, such as the compounds of the present invention can be used to treat age-related dementia and other dementias and conditions with memory loss including age-related memory loss, senility, vascular dementia, diffuse white matter disease (Binswanger's disease), dementia of endocrine or metabolic origin, dementia of head trauma and diffuse brain damage, dementia pugilistica and frontal lobe dementia. See, e.g., WO 99/62505. Thus, in accordance with the invention, there is provided a method of treating a patient, especially a human, suffering from age-related dementia and other dementias and conditions with memory loss comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

Thus, in accordance with a further embodiment, the present invention includes methods of treating patients suffering from memory impairment due to, for example, mild cognitive impairment due to aging, Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, depression, aging, head trauma, stroke, CNS hypoxia, cerebral senility, multiinfarct dementia and other neurological conditions, as well as HIV and cardiovascular diseases, comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

Amyloid precursor protein (APP) and Aβ peptides derived therefrom, e.g., $A\beta_{1-40}$, $A\beta_{1-42}$, and other fragments, are known to be involved in the pathology of Alzheimer's disease. The $A\beta_{1-42}$ peptides are not only implicated in neurotoxicity but also are known to inhibit cholinergic transmitter function. Further, it has been determined that Aβ peptides bind to α7nACh receptors. Thus, agents which block the binding of the Aβ peptides to α-7 nAChRs are useful for treating neurodegenerative diseases. See, e.g., WO 99/62505. In addition, stimulation α7nACh receptors can protect neurons against cytotoxicity associated with Aβ peptides. See, e.g., Kihara, T. et al., Ann. Neurol., 1997, 42, 159.

Thus, in accordance with an embodiment of the invention there is provided a method of treating and/or preventing dementia in an Alzheimer's patient which comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound according to Formulas I-IV to inhibit the binding of an amyloid beta peptide (preferably, $A\beta_{1-42}$) with nACh receptors, preferable α7nACh receptors, most preferably, human α7nACh receptors (as well as a method for treating and/or preventing other clinical manifestations of Alzheimer's disease that include, but are not limited to, cognitive and language deficits, apraxias, depression, delusions and other neuropsychiatric symptoms and signs, and movement and gait abnormalities).

The present invention also provides methods for treating other amyloidosis diseases, for example, hereditary cerebral angiopathy, nonneuropathic hereditary amyloid, Down's syndrome, macroglobulinemia, secondary familial Mediterranean fever, Muckle-Wells syndrome, multiple myeloma, pancreatic- and cardiac-related amyloidosis, chronic hemodialysis anthropathy, and Finnish and Iowa amyloidosis.

In addition, nicotinic receptors have been implicated as playing a role in the body's response to alcohol ingestion. Thus, agonists for α7nACh receptors can be used in the treatment of alcohol withdrawal and in anti-intoxication therapy. Thus, in accordance with an embodiment of the invention there is provided a method of treating a patient for

alcohol withdrawal or treating a patient with anti-intoxication therapy comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

Agonists for the α7nACh receptor subtypes can also be used for neuroprotection against damage associated with strokes and ischemia and glutamate-induced excitotoxicity. Thus, in accordance with an embodiment of the invention there is provided a method of treating a patient to provide for neuroprotection against damage associated with strokes and ischemia and glutamate-induced excitotoxicity comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

As noted above, agonists for the α7nACh receptor subtypes can also be used in the treatment of nicotine addiction, inducing smoking cessation, treating pain, and treating jetlag, obesity, diabetes, and inflammation. Thus, in accordance with an embodiment of the invention there is provided a method of treating a patient suffering from nicotine addiction, pain, jetlag, obesity and/or diabetes, or a method of inducing smoking cessation in a patient comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

The inflammatory reflex is an autonomic nervous system response to an inflammatory signal. Upon sensing an inflammatory stimulus, the autonomic nervous system responds through the vagus nerve by releasing acetylcholine and activating nicotinic α7 receptors on macrophages. These macrophages in turn release cytokines. Dysfunctions in this pathway have been linked to human inflammatory diseases including rheumatoid arthritis, diabetes and sepsis. Macrophages express the nicotinic α7 receptor and it is likely this receptor that mediates the cholinergic anti-inflammatory response. Therefore, compounds with affinity for the α7nACh receptor on macrophages may be useful for human inflammatory diseases including rheumatoid arthritis, diabetes and sepsis. See, e.g., Czura, C J et al., J. Intern. Med., 2005, 257(2), 156-66.

Thus, in accordance with an embodiment of the invention there is provided a method of treating a patient (e.g., a mammal, such as a human) suffering from an inflammatory disease, such as, but not limited to, rheumatoid arthritis, diabetes or sepsis, comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

In addition, due to their affinity to α7nACh receptors, labeled derivatives of the compounds of Formulas I-IV (e.g., C^{11} or F^{18} labeled derivatives), can be used in neuroimaging of the receptors within, e.g., the brain. Thus, using such labeled agents in vivo imaging of the receptors can be performed using, e.g., PET imaging.

The condition of memory impairment is manifested by impairment of the ability to learn new information and/or the inability to recall previously learned information. Memory impairment is a primary symptom of dementia and can also be a symptom associated with such diseases as Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, HIV, cardiovascular disease, and head trauma as well as age-related cognitive decline.

Thus, in accordance with an embodiment of the invention there is provided a method of treating a patient suffering from, for example, mild cognitive impairment (MCI), vascular dementia (VaD), age-associated cognitive decline (AACD), amnesia associated w/open-heart-surgery, cardiac arrest, and/or general anesthesia, memory deficits from early exposure of anesthetic agents, sleep deprivation induced cognitive impairment, chronic fatigue syndrome, narcolepsy, AIDS-related dementia, epilepsy-related cognitive impairment, Down's syndrome, Alcoholism related dementia, drug/substance induced memory impairments, Dementia Pugilistica (Boxer Syndrome), and animal dementia (e.g., dogs, cats, horses, etc.) comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to Formulas I-IV.

The dosages of the compounds of the present invention depend upon a variety of factors including the particular syndrome to be treated, the severity of the symptoms, the

route of administration, the frequency of the dosage interval, the particular compound utilized, the efficacy, toxicology profile, pharmacokinetic profile of the compound, and the presence of any deleterious side-effects, among other considerations.

The compounds of the invention can be administered to patients, e.g., mammals, particularly humans, at typical dosage levels customary for α-7 nicotinic receptor agonists such as the known α-7 nicotinic receptor agonist compounds mentioned above. For example, the compounds can be administered, in single or multiple doses, by oral administration at a dosage level of, for example, 0.0001-10 mg/kg/day, e.g., 0.01-10 mg/kg/day. Unit dosage forms can contain, for example, 1-200 mg of active compound. For intravenous administration, the compounds can be administered in single or multiple dosages.

In carrying out the procedures of the present invention it is of course to be understood that reference to particular buffers, media, reagents, cells, culture conditions and the like are not intended to be limiting, but are to be read so as to include all related materials that one of ordinary skill in the art would recognize as being of interest or value in the particular context in which that discussion is presented. For example, it is often possible to substitute one buffer system or culture medium for another and still achieve similar, if not identical, results. Those of skill in the art will have sufficient knowledge of such systems and methodologies so as to be able, without undue experimentation, to make such substitutions as will optimally serve their purposes in using the methods and procedures disclosed herein.

The present invention will now be further described by way of the following non-limiting examples. In applying the disclosure of these examples, it should be kept clearly in mind that other and different embodiments of the methods disclosed according to the present invention will no doubt suggest themselves to those of skill in the relevant art.

In the foregoing and in the following examples, all temperatures are set forth uncorrected in degrees Celsius; and, unless otherwise indicated, all parts and percentages are by weight.

The entire disclosures of all applications, patents and publications, cited above and below, are hereby incorporated by reference.

Using the following procedures and further procedures described below, the following compounds in Examples 1-315 were prepared. Other synthesis examples are described in U.S. patent application Serial No. 10/669,645, hereby incorporated by reference.

EXAMPLES

All spectra were recorded at 300 MHz on a Bruker Instruments NMR unless otherwise stated. Coupling constants (*J*) are in Hertz (Hz) and peaks are listed relative to TMS (δ 0.00 ppm). Microwave reactions were performed using a Personal Chemistry Optimizer™ microwave reactor in 2.5 mL or 5 mL Personal Chemistry microwave reactor vials. All reactions were performed at 200 °C for 600 s with the fixed hold time ON unless otherwise stated. Sulfonic acid ion exchange resins (SCX) were purchased from Varian Technologies. Analytical HPLC was performed on 4.6 mm x 100 mm Xterra RP_{18} 3.5 μ columns using a gradient of 20/80 to 80/20 water (0.1% formic acid)/acetonitrile (0.1% formic acid) over 6 min. Preparative HPLC was performed on 30 mm x 100 mm Xterra Prep RP_{18} 5 μ columns using an 8 min gradient of 95/5 to 20/80 water (0.1% formic acid)/acetonitrile (0.1% formic acid).

Acid Preparations.

The following procedures (1-27) detail the preparation of the indazole, benzothiazole, benzisothiazole, and benzisoxazole acids that were not commercially available.

78

Procedure 1

Procedure 1 provides a method of preparation of 1,3-benzothiazole carboxylic acids from chloro nitrobenzoic acids.

To a solution of 4-chloro-3-nitrobenzoic acid (99.2 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (400 mL) was added potassium carbonate (254 mmol). After 30 min, ethyl iodide (119 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 50 °C for 4 h. Water (3 L) was added and the mixture was extracted with diethyl ether (2 x 500 mL). The organic extracts were combined, washed with brine (1 L), dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was crystallized from hexanes, thus providing the ester in 86% yield. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.42 (t, 3H).

Sulfur (49.91 mmol) was dissolved in a solution of sodium sulfide nonahydrate (49.96 mmol) in water (60 mL). This solution was combined with a solution of ethyl 4-chloro-3-nitrobenzoate (85.36 mmol) in ethanol (100 mL) and the resulting mixture was heated at reflux for 3 h. The hot reaction mixture was poured into water (600 mL) and maintained for 15 min. The product was isolated by filtration and recrystallized from ethanol, thus providing the disulfide in 77%yield. ^{1}H NMR (500 MHz , $CDCl_3$) δ 8.96 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.41 (t, 3H).

A mixture of diethyl 4,4'-dithiobis(3-nitrobenzoate) (24.8 mmol) and zinc granules (234 mmol) in formic acid (600 mL) was heated to reflux for 48 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and concentrated to dryness. The residue was partitioned between ethyl acetate (500 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate (500 mL). The organic layer was separated, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was chromatographed on neutral Alumina (1/1 to 0/1 hexanes/dichloromethane), thus providing the thiazole in 51% yield. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 4.45 (q, 2H), 1.44 (t, 3H); MS (EI) *m/z* 208 (M^++1).

To a solution of ethyl 1,3-benzothiazole-5-carboxylate (25.6 mmol) in a mixture of methanol (150 mL), tetrahydrofuran (40 mL) and water (5 mL) was added a 50% aqueous solution of sodium hydroxide (10 mL). The mixture was maintained at rt for 18 h and was concentrated. The residue was partitioned between water (300 mL) and diethyl ether (200 mL) and the organic layer was removed. Concentrated hydrochloric acid was added to the aqueous layer to adjust the pH to 4 and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 300 mL). The combined extracts were washed with brine (200 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated thus providing the acid in 94% yield.

The following acids were prepared using this method:
1,3-benzothiazole-5-carboxylic acid
1,3-benzothiazole-6-carboxylic acid

Procedure 2

Procedure 2 provides a method for the preparation of 1,3-benzothiazole-7-carboxylic acid from ethyl 3-aminobenzoate.

A solution of ethyl 3-aminobenzoate (90 mmol) in chlorobenzene (100 mL) was cooled to –10 °C and treated with sulfuric acid (45 mmol), dropwise. After 15 min, solid potassium thiocyanate (95 mmol) was added in several portions over 30 min followed by 18-crown-6 (250 mg). The mixture was heated at 100 °C for 10 h, allowed to cool to rt, and was maintained for an additional 4 h. The precipitated solids were isolated by filtration and were washed successively with chlorobenzene (25 mL) and hexanes (3 x 100 mL). The solid was suspended in water (300 mL) and the suspension was maintained 30 min. The product was isolated by filtration and washed with water (2 x 100 mL). The product was dried in a vacuum oven (55 °C) for 16 h, thus providing the thiocarbamate in 69% yield. ^{1}H NMR (500 MHz, Me_2SO-d_6) δ 1.32 (t, J = 7.5, 3H), 4.32

(q, J = 7, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.68-7.76 (m, 3H), 8.05 (s, 1H), 9.86 (s, 1H); MS (APCI) *m/z* 225 (M^++1).

A solution of thiocarbamate (12.2 mmol) in chloroform (10 mL) was added dropwise over a period of 40 min to a vigorously maintained mixture of ethyl 3-[(aminocarbonothioyl)amino]benzoate (5.78 mmol), glacial acetic acid (10 mL) and chloroform (10 mL). The mixture was maintained 30 min at rt and then was heated at 70 °C for 4 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and maintained for an additional 13 h. The volatiles were removed under reduced pressure and the solid residue was suspended in a mixture of chloroform (10 mL) and acetone (10 mL). The product was isolated by filtration, washed successively with acetone (5 mL) and hexanes (10 mL), and dried in a vacuum oven, thus providing the product in 95% yield as a mixture of ethyl 2-amino-1,3-benzothiazole-7-carboxylate hydrobromide and ethyl 2-amino-1,3-benzothiazole-5-carboxylate hydrobromide in a ratio of 95/5, respectively. This product was partitioned between saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (25 mL) and a mixture of ethyl acetate (70 mL) and tetrahydrofuran (30 mL). The organic layer was separated, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was crystallized form ethyl acetate, thus providing pure ethyl 2-amino-1,3-benzothiazole-7-carboxylate. ^{1}H NMR (500 MHz, Me_2SO-d_6) δ 1.35 (t, J = 7.5, 3H), 4.36 (q, J = 7, 2H), 7.35 (t, J = 7.5, 1H), 7.57 (d, J = 7, 1H), 7.61 (bs, 2H), 7.65 (d, J = 8, 1H); MS (EI) *m/z* 223 (M^++1).

iso-Amylnitrite (53 mmol) was added to a solution of ethyl 2-amino-1,3-benzothiazole-7-carboxylate (5.40 g) in tetrahydrofuran (70 mL) and the mixture was heated at reflux for 4 h. The volatiles were removed under reduced pressure and the residue was purified by chromatography (0/100 to 5/95 methanol/dichloromethane), thus providing the ester in 71% yield. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (t, J = 7.5, 3H), 4.49 (q, J = 7, 2H), 7.62 (t, J = 8, 1H), 8.20 (d, J = 6.5, 1H), 8.33 (d, J = 8, 1H), 9.12 (s, 1H); MS (EI) *m/z* 208 (M^++1). A 50% aqueous sodium hydroxide (10 mL) was added to a 0 °C solution of ethyl 1,3-benzothiazole-7-carboxylate (16.89 mmol) in a mixture of methanol (65 mL), tetrahydrofuran (20 mL) and water (5 mL). The mixture was maintained at room

temperature for 4 h and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in water (100 mL) and concentrated hydrochloric acid was added to adjust the pH of the solution to 5. The mixture was cooled to 0 °C and maintained for 30 min. The product was isolated by filtration, washed with water (10 mL), and dried in vacuum oven (70 °C) for 16 h, thus providing the acid in 91% yield. ^{1}H NMR (500 MHz, Me_2SO-d_6) δ 7.71 (t, J = 7.5, 1H), 8.15 (d, J = 7, 1H), 8.38 (d, J = 8, 1H), 9.51 (s, 1H), 13.74 (bs, 1H); MS (APCI) *m/z* 178 (M^+-1).

Literature reference: Kunz et. al. U.S. Patent No. 5,770,758.

Procedure 3

Procedure 3 provides a preparation of substituted benzisothiazole-3-carboxylic acids from the corresponding thiophenols.

To a solution of 3-methoxythiophenol (26.7 mmol) in ether (20 mL) was added oxalyl chloride (43 mmol) dropwise. The mixture was heated at reflux for 1.5 h, cooled to rt, and concentrated *in vacuo*. The resulting yellow oil was dissolved in dichloromethane (50 mL), cooled to 0 °C, and was treated with aluminum chloride (32.0 mmol) in portions. The mixture was heated at reflux for 30 min, cooled to rt, and poured onto ice water with stirring. The organic layer was separated and successively washed with saturated, aqueous sodium bicarbonate, water, and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (4/1 ethyl acetate/hexane), thus providing 6-methoxy-1-benzothiophene-2,3-dione in 47% yield as an orange solid.

To a mixture of the dione (0.44 mmol) in 30% aqueous solution of ammonium hydroxide (2.0 mL) was added 35% aqueous solution hydrogen peroxide (0.2 mL) and the reaction mixture was maintained for 12 h. The precipitated pink solids were isolated by filtration, washed with water, and dried under high vacuum , thus providing the amide in 42% yield.

To a solution of the amide (5.46 mmol) in methanol (100 mL) was added 10 N sodium hydroxide (12 mL). The mixture was heated at reflux for 12 h, cooled to rt, and was acidified to pH < 2 by the slow addition of conc. hydrochloric acid. The organic layer was extracted with dichloromethane (2x) and was dried over sodium sulfate. The crude product was purified by chromatography (300/50/1 dichloromethane/methanol/formic acid), thus providing the acid in 89% as a pink solid. LC/MS (EI) t_R 6.17 min, m/z 210 ($M^+ + 1$).

The following acids were prepared by this method:
Benzisothiazole-3-carboxylic acid.
6-Bromobenzisothiazole-3-carboxylic acid.
5-Bromobenzisothiazole-3-carboxylic acid.
6-Methoxybenzisothiazole-3-carboxylic acid
7-Methoxybenzisothiazole-3-carboxylic acid.
6-Trifluoromethoxybenzisothiazole-3-acid.
6-Ethoxybenzisothiazole-3-acid.
6-Cyclopropylmethoxybenzisothiazole-3-acid.

Procedure 4

Procedure 4 provides a method for the preparation of isatins from anilines and the conversion of the isatins to the corresponding indazole-3-carboxylic acids.

A solution of the substituted aniline (565 mL) in 6N hydrochloric acid (106 mL) was added to a suspension of 2,2,2-trichloro-1-ethoxyethanol (678 mL) and sodium sulfate (3.15 mol) in water (1.4 L) and the reaction mixture was stirred vigorously for 1 h. A solution of hydroxylamine hydrochloride (2.08 mol) in water (650 mL) was added in one portion and the reaction mixture was heated at 80°C for 1.5 h. The reaction mixture was cooled to 10°C and the precipitated solids were collected by filtration, washed with water, and dried to provide the amide in 91% yield.

The amide was added to sulfuric acid (1.9L) and the reaction mixture was heated at 60°C for 6h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and was cautiously poured onto ice (7 kg). The precipitated solids were collected by filtration, washed with water, and dried to provide the isatin in 61% yield.

The conversion of the substituted isatins to the corresponding indazole-3-carboxylic acids is essentially the same method as described for indazole-3-carboxylic acid: Snyder, H.R., et. al. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, *74*, 2009. The substituted isatin (22.1 mmol) was diluted with 1 N sodium hydroxide (24 mL) and was heated at 50 °C for 30 min. The burgundy solution was allowed to cool to rt and was maintained for 1h. The reaction mixture was cooled to 0 °C and was treated with a 0 °C solution of sodium nitrite (22.0 mmol) in water (5.5 mL). This solution was added through a pipet submerged below the surface of a vigorously stirred solution of sulfuric acid (2.3 mL) in water (45 mL) at 0 °C. The addition took 15 min and the reaction was maintained for an additional 30 min. A cold (0 °C) solution of tin (II) chloride dihydrate (52.7 mmol) in concentrated hydrochloric acid (20 mL) was added to the reaction mixture over 10 min and the reaction mixture was maintained for 60 min. The precipitated solids were isolated by filtration, washed with water, and dried to give a quantitative mass balance. This material was of sufficient purity (^{1}H NMR and LC/MS) to use in the next step without further purification. Alternatively, the acid was recrystallized from acetic acid to provide pure material.

The following acids were prepared using this method:

5-Chloro-1*H*-indazole-3-acid.

7-Methoxy-1*H*-indazole-3-acid.

5-Fluoro-1*H*-indazole-3-acid.

6-Fluoro-1*H*-indazole-3-acid.

5-Bromo-1*H*-indazole-3-acid.

6-Bromo-1*H*-indazole-3-acid.

5-Trifluoromethoxy-1*H*-indazole-3-acid.

6-Trifluoromethyl-1*H*-indazole-3-acid.

5-Methoxy-1*H*-indazole-3-acid.

6-Methoxy-1*H*-indazole-3-acid.

5-Methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

Procedure 5

Procedure 5 provides a method for the preparation of bromoindazoles from bromomethylanilines.

Acetic anhydride (2.27 equiv.) was added to a cooled (0 °C) solution of bromomethylaniline (1.00 equiv.) in chloroform (1.5 mL/mmol) while maintaining the temperature below 40 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was maintained for 1 h. Potassium acetate (0.29 eq) and isoamyl nitrite (2.15 equiv.) was added and the reaction mixture was heated at reflux for 18 h. The volatiles were removed under reduced pressure. Water (0.65 L/mol) was added to the residue and the mixture was concentrated. Concentrated hydrochloric acid (1 L/mol) was added to the residue and the mixture was heated at 50 °C for 2 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and the pH was adjusted to 10 by the slow addition of a 50% aqueous sodium hydroxide solution. The mixture was diluted with water (0.65 L/mol) and was extracted with ethyl acetate (2 x 1.2 L/mol). The combined extracts were washed with brine (1 L/mol) and dried over anhydrous sodium sulfate. The organic solution was filtered through a plug of silica gel (ethyl acetate wash), concentrated, and the residue was triturated with heptane (1 L/mol). The solids were collected by filtration, rinsed with heptane, and dried in a vacuum oven, thus providing the brominated indazole in 60-80% yield.

Literature reference: George V. DeLucca, U.S. Patent No. 6,313,110.

The following indazoles were prepared using this method:

5-Bromo-1*H*-indazole.

6-Bromo-1*H*-indazole.

85

Procedure 6

Procedure 6 provides a method for the preparation of indazole carboxylic acid from bromoindazole.

To a solution of bromoindazole (1.00 equiv.) in anhydrous tetrahydrofuran (7 L/mol) at room temperature was added sodium hydride (60% in mineral oil, 1.11 equiv.) in several portions. The resulting solution was maintained for 30 min at room temperature and was then cooled to –60 °C. A 1.3 M solution of *sec*-butyllithium in cyclohexane (2.1 equiv.) was added to the reaction mixture while maintaining the internal temperature below –50 °C. The mixture was maintained for an additional 2 h at –50 °C. A steady stream of anhydrous carbon dioxide was bubbled through the reaction mixture for 1 h. The flow was continued while the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. Brine (6 L/mol) was added and the pH of the mixture was adjusted to 5 with concentrated hydrochloric acid. The mixture was extracted with warm ethyl acetate (3 x 8 L/mol) and the combined extracts were washed with small volume of brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated. The residue was purified by chromatography on silica gel or by crystallization, thus providing the acid in 30-60% yield.

The following indazoles were prepared using this method:
1*H*-Indazole-5-carboxylic acid.
1*H*-Indazole-6-carboxylic acid.

Procedure 7

Procedure 7 provides a preparation of 1*H*-indazole-7-carboxylic acid from 2-amino-3-methylbenzoic acid.

To a solution of 2-amino-3-methylbenzoic acid (66.9 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (200 mL) was added cesium carbonate (102 mmol). The mixture was stirred for 30 min.

A solution of methyl iodide (67.0 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (50 mL) was added dropwise and the reaction mixture was maintained for 18 h at rt. The reaction mixture was partitioned between water (1 L) and ether (200 mL) and the water layer was extracted with an additional volume of ether (100 mL). The combined extracts were washed with brine (500 mL), dried over anhydrous potassium carbonate, and concentrated, thus providing methyl 2-amino-3-methylbenzoate in 92% yield. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.59 (t, 1H), 5.82 (bs, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

To a solution of the ester (106 mmol) in chloroform (300 mL) was added acetic anhydride (239 mmol) while maintaining the temperature below 40 °C. The reaction mixture was maintained at room temperature for 1 h when potassium acetate (30.6 mmol) and isoamyl nitrite (228 mmol) was added. The reaction mixture was heated at reflux for 24 h and was allowed to cool to room temperature. The reaction mixture was washed with a saturated, aqueous solution of sodium bicarbonate, dried over sodium sulfate, and concentrated. Methanol (100 mL) and 6 N hydrochloric acid (100 mL) were added to the residue and the mixture was maintained for 18 h at rt. The volatiles were removed under reduced pressure and the residue was triturated with ethyl acetate (100 mL). The product was isolated by filtration, washed with ethyl acetate (20 mL), and dried, thus providing methyl 1*H*-indazole-7-carboxylate hydrochloride in 68% yield. ^{1}H NMR (500 MHz, Me_2SO-d_6) δ 13.3 (bs, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.27 (t, 1H), 3.97 (s, 3H); MS (APCI) *m/z* 177 (M^++1).

A solution of the indazole (33.0 mmol) in methanol (100 mL) at 0 °C was treated with an 29% aqueous solution of potassium hydroxide (20 mL). The reaction mixture was allowed to warm to rt and was maintained for 18 h. The pH of the solution was adjusted to 5.5 by the addition of concentrated hydrochloric acid and the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was partitioned between brine (100 mL) and ethyl acetate (200 mL) and the aqueous layer was extracted with additional warm ethyl acetate (200 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate and

concentrated. The residue was triturated with ethyl acetate (30 mL) and the solids were isolated by filtration, thus providing the acid in 94% yield.

Procedure 8

Procedure 8 provides a method for the preparation of 5-nitroindazole-3-acid from ethyl indazole-3-carboxylate.

Ethyl indazole-3-carboxylate (73.7 mmol) was dissolved in 20 mL concentrated sulfuric acid and the reaction mixture was cooled to 0 °C. A mixture of concentrated sulfuric acid (12 mL) and 70% nitric acid (12 mL) was added dropwise over the course of 1 h. The mixture was stirred for an additional 1 h at 0 °C and was poured onto of crushed ice (200 g). The solid was collected by vacuum filtration, washed with several portions of water and dried *in vacuo*. The dried solid was suspended in 250 mL acetonitrile and the mixture was heated at reflux for 2 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solid was collected and dried *in vacuo*, thus providing ethyl 5-nitroindazole-3-carboxylate in 53% yield as a colorless solid and ethyl 7-nitroindazole-3-carboxylate (5%) as a colorless solid. The esters were saponified using sodium hydroxide to provide the acids.

Literature reference: Org. Synthesis. Coll. Vol. 1, page 372.

The following acids were prepared using this method:
5-Nitro-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
7-Nitro-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
Ethyl 5-nitro-1*H*-indazole-3-carboxylate.
Ethyl 7-nitro-1*H*-indazole-3-carboxylate.

Procedure 9

Procedure 9 provides a method for the preparation of 6-nitroindazole-3-acid from 3-iodo-6-nitroindazole.

A 5 mL microwave reaction vessel was charged with 3-iodo-6-nitroindazole (1 mmol), copper (I) cyanide (2 mmol) and *N,N*-dimethylformamide (3 mL). The vessel was sealed and subjected to microwave irradiation at 185 °C for 600 sec. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL) and the mixture was filtered through Celite. The organic layer was collected, washed with brine, dried (magnesium sulfate), and concentrated to give 122 mg of a 10 to 1 mixture of 3-cyano-6-nitroindazole and 6-nitroindazole as a yellow solid. The 10 to 1 mixture of 3-cyano-6-nitroindazole and 6-nitroindazole was dissolved in 10 N sodium hydroxide and the bright orange solution was heated at 100 °C for 1 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and carefully acidified to pH 1 with 3 N hydrochloric acid. The solid was isolated and triturated with EtOAc, thus providing 51 mg of 6-nitroindazole-3-carboxylic acid as a brown solid.

3-Iodo-6-nitroindazole was prepared from 6-nitroindazole using the method of Collot, V.; et. al. *Tetrahedron* 1999, *55*, 6917.

Procedure 10

Procedure 10 provides a method for the trapping of indazole aryllithiums with ketones and the coupling with 3-aminoquinuclidine to form heterocyclic derivatives.

tert-Butyl 6-bromoindazole-3-carboxylate was prepared from the acid by reaction with a 2-fold excess of di-*tert*-butyldicarbonate followed by treatment with sodium hydroxide. To a suspension of sodium hydride (60% mineral oil dispersion) (4.8 mmol) in tetrahydrofuran (40 mL) at 0 °C was slowly added a solution of *tert*-butyl 6-bromoindazole-3-carboxylate (4.0 mmol) in tetrahydrofuran (4 mL). After stirring for 0.5 h at 0 °C, the mixture was cooled to –78 °C and a 1.7 M solution of *tert*-butyllithium in pentane (5.1 mmol) was added. After 0.5 h at –78 °C, a solution of tetrahydropyran-4-

one (5 mmol) in tetrahydrofuran (1 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at −78 °C for 1 h and warmed to 0 °C. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and the mixture was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL). The organic layer was separated, washed with brine (50 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated. The residue was purified by chromatography (70/30 ethyl acetate/hexanes) to yield 6-(4-hydroxytetrahydropyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid tert-butyl ester (68%) as a colorless solid.

6-(4-Hydroxytetrahydropyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.86 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (3 mL) and the mixture was maintained at room temperature for 16 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was triturated with ethyl acetate to provide 6-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid (76%). The acids were coupled with quinuclidine amine according to procedure A.

6-(4-Hydroxytetrahydropyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.0 mmol) was taken up in trifluoroacetic acid (5 mL), triethylsilane (2 mL), and dichloromethane (3 mL) and the mixture was refluxed for 16 h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was triturated with ethyl acetate to provide 6-(tetrahydropyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid (60%) as a tan solid.

The following acids were prepared using this method:
6-[2,2,2-Trifluoro-1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)ethyl]-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
5-(4-Hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
6-(4-Hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
5-(3,6-Dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
6-(3,6-Dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
5-(Tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
6-(Tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
5-Formyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
6-Formyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

90

Procedure 11

Procedure 11 provides a method for the preparation of 4-bromo-5-methoxyindazole-3-carboxylic acid from ethyl 5-methoxyindazole-3-carboxylate and describes further modifications to produce 4-substituted 5-methoxyindazole-3-acids.

N-Bromosuccinimide (24.0 mmol) was added to a solution of ethyl 5-methoxyindazole-3-carboxylate (20.0 mmol) in acetonitrile (200 mL). The reaction mixture was maintained for 16 h and was partitioned between water (150 mL) and ethyl acetate (250 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with brine (50 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated. The residue was purified by chromatography using a gradient of 90/10 to70/30 hexanes/ethyl acetate, thus providing the 4-brominated product in 57% yield and trace quantities of the 6-brominated product. The 4-brominated ester was further derivatized using Suzuki (procedure G; 60-70% yields) or Negishi (procedure H; 20-40% yields) reaction conditions described below. The ester (3.82 mmol) was diluted with ethanol (10.0 mL) and 5 M sodium hydroxide (10.0 mL) and the reaction mixture was maintained for 4 h at ambient temperature. The reaction mixture was diluted with water (50 mL) and acidified to pH 1 with 6 N hydrochloric acid. The solids were collected by filtration, thus providing the acids in 80-95% yield.

The following compounds were prepared by this method:

4-Bromo-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

6-Bromo-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

7-Bromo-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-Bromo-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-Methoxy-4-(thiophen-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-Methoxy-4-(thiophen-3-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

6-Methoxy-5-(thiophen-3-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-Cyclopropyl-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

91

Procedure 12

Procedure 12 provides a method for the preparation of 5-bromo-4-nitroindazole-3-carboxylic acid from ethyl 5-bromoindazole-3- carboxylate.

Ethyl 5-bromo-1*H*-indazole-3-carboxylate (5.02 mmol) was dissolved in sulfuric acid (20.0 mL) and was cooled to 0 °C. A mixture of 70% nitric acid (7/3, nitric acid/water, 1.0 mL) and sulfuric acid (2.0 mL) was added dropwise and the reaction was maintained for 1 hour at 0 °C. The reaction mixture was poured onto 100 mL of ice water and the solids collected by filtration, thus providing the product in 86% yield. The ester (3.82 mmol) was diluted with ethanol (10.0 mL) and 5 M sodium hydroxide (10.0 mL) and the reaction mixture was maintained for 4 h at ambient temperature. The reaction mixture was diluted with water (50 mL) and acidified to pH 1 with 6 N hydrochloric acid. The solids were collected by filtration, thus providing the acid in 82% yield

Procedure 13

Procedure 13 provides a method for the preparation of *N*-1-alkylated indazole-3-carboxylic acids from the corresponding indazole ester.

To a solution of ethyl 5-methoxyindazole-3-carboxylate (1.50 mmol) in acetonitrile (15 mL) was added potassium carbonate (5.99 mmol) and methyl iodide (3.00 mol). The reaction was heated at 60 °C for 4 hours, allowed to cool to ambient temperature, and was partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). The layers were separated and the organic later was washed with brine (25 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated. The residue was purified by chromatography using a gradient of 95/5 to 80/20 hexanes/ethyl acetate to provide the 2-substituted indazole (17%) and the 1-substituted indazole (44%). The 1-substituted indazole (61 mg, 0.26 mmol) was suspended in ethanol (5.0 mL) and was warmed to facilitate dissolution. An aliquot of a 5.0 M solution of sodium hydroxide in water (2.00 mL) was added and the reaction mixture was maintained at ambient temperature for 16 h. The reaction mixture was

diluted with water (50 mL) and was acidified with 6.0 N hydrochloric acid. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine (25 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated, thus providing the acid in 95% yield.

The following compounds were prepared by this method:

5-Methoxy-1-methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-Methoxy-1-ethyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-Methoxy-1-cyclopentyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-Methoxy-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-Bromo-1-methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-Bromo-1-ethyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-Bromo-1-cyclopropylmethyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-Bromo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

6-Bromo-1-methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

6-Bromo-1-ethyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

6-Bromo-1-cyclopropylmethyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

6-Bromo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

1-Benzyl-6-difluoromethoxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

1-Benzyl-5-difluoromethoxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

Procedure 14

Procedure 14 provides a method for the demethylation of methoxyindazole acids and the coupling with 3-aminoquinuclidine to form hydroxy-substituted derivatives.

The methoxy indazole acid (10.4 mmol) was diluted with dichloromethane (100 mL) and the solution was cooled to –78 °C. A 1.0 M solution of boron tribromide in dichloromethane (52 mmol, 5 eq.) was added dropwise over 30 min. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was maintained for 24 h. The reaction was slowly quenched with MeOH (100 mL) and concentrated to dryness. The

93

residue was purified by chromatography using a gradient of hexane/ethyl acetate (100/0 to 80/20) followed by elution with a mixture of ethyl acetate/methanol/triethylamine (70/30/1), thus providing the phenol (60-80%) as a brown solid. This procedure was also applied to *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxamide, *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxamide, and the benzisothiazole analogs with success.

The following compounds were prepared using this method:
5-Hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
6-Hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
5-Hydroxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxylic acid.
6-Hydroxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxylic acid

Procedure 15:

Procedure 15 provides a method for the preparation of 7-fluoro-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid and 4-fluoro-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid from the corresponding methoxyindazole acids.

1-Chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate) (1.00 g, 2.82 mmol) was added to a solution of ethyl 6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxylate (500 mg, 2.27 mmol) in acetonitrile (15.0 mL) and the reaction mixture was maintained at rt for 18 h. The reaction was partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) and the separated organic layer was washed with brine (25 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated. The residue was purified by chromatography (95/5 to 80/20 hexanes/ethyl acetate) to yield 541 mg (23%) of the fluorinated ester. A solution of the ester (124 mg, 0.520 mmol) in ethanol (5.00 mL) was diluted with 5.0 M of sodium hydroxide (2.00 mL) and the mixture was maintained at rt for 18 h. The reaction was acidified with 6 N hydrochloric acid and partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). The layers were separated and the organic washed with brine (25 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated in vacuo to yield 109 mg (84%) of the acid.

The acid was coupled with the bicyclobase according to procedure A.

The following acid was prepared using this method:
7-Fluoro-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
4-Fluoro-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

Procedure 16:

Procedure 16 details the preparation of ethyl benzisoxazole-3-carboxylate from 2,5-dibromonitrobenzene.

Diethyl malonate (12.6 g, 79 mmol) was added to a suspension of sodium hydride (3.16 g, 132 mmol) in dimethylsulfoxide (60 ml) over 30 min. The temperature of the reaction rose to 60 °C and the mixture clarified. 1,4-Dibromo-2-nitrobenzene (10 g, 36.0 mmol) was added and the solution was maintained for 2 h at 100 °C. The reaction mixture was allowed to cool to rt and was poured into ice (300g-400g). The precipitated solids were isolated by filtration and dried to provide 11.0 g of the product (89%).

The ester (11.0 g, 32.0 mmol) was diluted with a 2 N solution of sodium hydroxide (32 mL, 63 mmol) and the reaction mixture was maintained at room temperature for 16 h. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (20 mL) and was acidified. The precipitated solids were isolated by filtration and dried to provide 7.00 g of the acid (89%).

Sulfuric acid (1 mL) was added to a solution of the acid (7.00 g, 27.0 mmol) in ethanol (60 ml). The reaction mixture was warmed to reflux, maintained for 2 h, and was concentrated under reduce pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate (250 mL) and saturated sodium carbonate (50 mL) and the organic layer was washed with saturated sodium carbonate (50 mL) and brine (50 mL). The organic layer was dried (sodium sulfate) and concentrated to provide 8.00 g (98%) of the ester as a liquid.

Isoamylnitrite (225 mL) was added to a solution of the ester (420 g, 1.46 mol) in ethanol (3 L) in a 10 L three-necked round bottom flask and the mixture was warmed to 60 °C. A solution of sodium ethoxide, prepared from sodium metal (33.5 g, 1.46 mmol) in ethanol (1 L) was added dropwise and the reaction mixture was maintained for 2 h. The reaction mixture was allowed to cool to rt and was neutralized with 2 N hydrochloric acid. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate (4 x 2L) and the combined organic layers were washed with water (2 x 1 L) and brine (2 x 1 L) and dried (sodium sulfate). The residue was purified by chromatography (1/1 to 0/1 hexane/ethyl acetate) to provide 110 g of the product (28%).

10% Palladium on carbon (1.5g) and triethylamine (7.5 g, 82.4 mmol) were added to a solution of ethyl 6-bromobenzisoxazole-3-carboxylate (20g, 0.081mol) in ethanol (300ml) at 0 °C under an atmosphere of nitrogen. The nitrogen atmosphere was removed by evacuation and replaced with hydrogen gas, and the reaction mixture was maintained for 1 hour. The hydrogen atmosphere was removed by evacuation and replaced with nitrogen gas, and the palladium removed by filtration through Celite. The filter cake was washed with ethanol (3 x 50 mL) and the filtrates were concentrated. The residue was dissolved in dichloromethane (200 mL) and the solution was washed with water (4 x 50 mL), dried (sodium sulfate) and evaporated to provide 13.0 g of the product as a yellow solid (96%). The ester was saponified using sodium hydroxide to provide the acid which was coupled with the bicyclobase according to procedure A.

Literature reference: Angell, R.M.; Baldwin, I.R.; Bamborough, P.; Deboeck, N.M.; Longstaff, T.; Swanson, S. WO04010995A1

The following acid and esters were prepared using this method:

Ethyl 6-bromo-1,2-benzisoxazole-3-carboxylate.

Ethyl 1,2-benzisoxazole-3-carboxylate.

1,2-Benzisoxazole-3-carboxylic acid.

96

Procedure 17:

Procedure 17 provides a method for the preparation of 5-difluoromethoxyindazole-3-acid from 3-bromo-4-nitrophenol.

3-Bromo-4-nitrophenol (10.0 mmol) was added to a suspension of sodium hydroxide (29.0 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (15 mL) and the suspension was maintained for 15 min at rt. The reaction mixture was cooled to 0 °C and was treated with ethyl chlorodifluoroacetate (20.0 mmol). The reaction mixture was heated at 70 °C for 16 h and was concentrated. The residue was diluted with ice water (200 mL) and was extracted with ethyl acetate (3x100 mL). The combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated to provide the difluoromethyl ether in 75% yield as a yellow oil.

Diethyl malonate (328 mmol) was added dropwise to a suspension of sodium hydride (328 mmol) in dimethylsulfoxide (40 mL) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to 60 °C and maintained for 0.5 h. A solution of the difluoromethyl ether (149 mmol) in dimethylsulfoxide (80 mL) was added dropwise and the reaction mixture was heated at 100 °C for 5 h. The cooled solution was poured onto ice water, and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x100 mL). The combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated to give the crude diester in 112% yield as an oil. The diester (167 mmol), sodium hydroxide (500 mmol), and water (335 mL) were combined and heated at 60 °C for 1 h. The reaction mixture was allowed to cool to rt and the aqueous layer was washed with dichloromethane (3x100 mL). The pH of the aqueous layer was cautiously adjusted to 1 with concentrated hydrochloric acid and the reaction mixture was heated at 60 °C for 1 h. The suspension was cooled to 5 °C and the solids were collected by filtration and dried to provide the acid in 61% yield.

Acetyl chloride (203 mmol) was added dropwise to ethanol (300 mL) at 0 °C. After 0.5 h, the acid (101 mmol) was added and the reaction mixture was heated at reflux for 15 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was partitioned between dichloromethane (200 mL) and saturated sodium bicarbonate (100 mL). The aqueous

layer was further extracted with dichloromethane (2x200 mL) and the combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated to provide the ester in 60% yield as a brown oil.

The ester (60.4 mmol) was dissolved in ethanol (103 mL), diluted with water (71 mL), and was treated with ammonium chloride (243 mmol) and iron powder (301 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 10 minutes and the suspension was filtrated through Celite and the filter cake was washed with ethanol three times. The filtrate was concentrated, the residue was suspended in 2 N hydrochloric acid and was stirred vigorously for 0.5 h. The aqueous layer was washed with ethyl acetate (3x50mL) and the pH adjusted to 9-10 with 5 M sodium hydroxide. The aqueous layer was extracted with chloroform (3x100mL) and the combined organic layers were dried (magnesium sulfate). Acetic anhydride (392 mmol), isoamyl nitrite (291 mmol), and potassium acetate (51.0 mmol) were added to the organic layer and the suspension was heated at reflux for 16 h. The solution was evaporated and the residue was partitioned between saturated sodium bicarbonate (50 mL) and dichloromethane (100 mL). The aqueous layer was further extracted with dichloromethane (2x100 mL) and the combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated to provide the *N*-acetylindazole ester in 79% yield as a brown oil.

The ester (63.8 mmol), sodium hydroxide (193 mmol), and water (65 mL) were combined and the reaction was maintained for 24 h at 60 °C. After cooling to rt, the aqueous layer was washed with dichloromethane (3x50mL). The aqueous layer was adjusted to pH 1 with concentrated hydrochloric acid. The precipitated solids were collected by filtration, washed with water and dichloromethane, and dried to provide the acid in 27% yield.

The following acids were prepared according to this method:

5-(Difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

Procedure 18:

Procedure 18 provides a method for the preparation of 6-difluoromethoxyindazole-3-acid from 4-nitrophenol.

4-Nitrophenol (162 mmol) was added to a suspension of sodium hydroxide (485 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (150 mL) and the suspension was maintained for 15 min at rt. The reaction mixture was cooled to 0 °C and was treated with ethyl chlorodifluoroacetate (329 mmol). The reaction mixture was heated at 70 °C for 16 h and was concentrated. The residue was diluted with ice water (200 mL) and was extracted with ethyl acetate (3x100 mL). The combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated to provide the difluoromethyl ether in 59% yield as a yellow oil.

The nitro ether (149 mmol) was dissolved in ethanol (37.5 mL), diluted with water (25 mL), and was treated with ammonium chloride (84.7 mmol) and iron powder (105 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 30 minutes and the suspension was filtered through Celite. The filter cake was washed with ethanol three times and the combined filtrates were concentrated. The residue was dissolved in water and the pH adjusted to 9-10 with 5 M sodium hydroxide. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x100mL) and the combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated to a yellow oil. The oil was dissolved in acetic anhydride (23.5 mmol) and the reaction mixture was maintained at rt for 16 h. The reaction mixture was diluted with water (50 mL) and was neutralized with solid sodium bicarbonate. The precipitated solids were isolated by filtration, washed with water, and dried to provide the acetamide in 62% yield as a light yellow solid.

Acetic anhydride (19.6 mmol) was added to a solution of the acetamide (13.2 mmol) in chloroform (20 mL) and the reaction mixture was warmed to reflux. Fuming nitric acid (16.0 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was maintained at reflux for 30 min. The cooled solution was diluted with water (20 mL) and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x10mL). The combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated to provide the nitro- amide in 83% yield.

The amide (11.0 mmol), sodium hydroxide (43.8 mmol), and water (10 mL) were combined and the reaction mixture was maintained for 1.5 hour at 60 °C. the reaction was allowed to cool to rt and the precipitated solids were isolated by filtration, and washed with water, and dried to provide the aniline in 98% yield as a light yellow solid.

The aniline (15.7 mmol) was mixed with 40% hydrobromic acid (14.3 g) and water (10 mL) and the reaction mixture was warmed to 80-90 °C in order to completely dissolve the aniline. The reaction mixture was cooled to 0 °C and a solution of sodium nitrite (23.2 mmol) in water (5.3 mL) was added during a 15 min period. The solution was maintained for 40 minutes at 0-5 °C and filtered. Copper (I) bromide (18.8 mmol) was dissolved in 40% hydrobromic acid (21 mL) and was cooled to 0 °C. The solution of the diazo salt was added slowly to the copper solution and the mixture was maintained for 30 min at 0-10 °C. The reaction mixture was heated at 60 °C for 30 min and then at 100 °C for 10 min to ensure completion. The reaction mixture was allowed to cool to rt and was extracted with dichloromethane (3x40mL). The combined organic layers were washed with 1 M sodium hydroxide, water, 1 N hydrochloric acid, and water. The organic layer was dried (magnesium sulfate) and concentrated to provide the nitro bromide in 76% yield as a light yellow solid.

Diethyl malonate (25.7 mmol) was added dropwise to a suspension of sodium hydride (25.8 mmol) in dimethylsulfoxide (5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to 60 °C and maintained for 30 min. A solution of the nitro bromide (11.7 mmol) in dimethylsulfoxide (7 mL) was added dropwise and the reaction mixture was heated at 100 °C for 5 h. The cooled solution was poured onto ice water and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x100 mL). The combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated to give the crude diester as an oil. The diester (11.7 mmol), sodium hydroxide (35 mmol), and water (20 mL) were combined and heated at 60 °C for 1 h. The reaction mixture was allowed to cool to rt and the aqueous layer was washed with dichloromethane (3x100 mL). The pH of the aqueous layer was cautiously adjusted to 1 with concentrated hydrochloric acid and the reaction mixture was

heated at 60 °C for 1 h. The suspension was cooled to 0 °C and the solids were collected by filtration and dried to provide the acid in 64% yield.

Acetyl chloride (15.3 mmol) was added dropwise to ethanol (50 mL) at 0 °C. After 30 min, the acid (7.69 mmol) was added and the reaction mixture was heated at reflux for 15 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was partitioned between dichloromethane (20 mL) and saturated sodium bicarbonate (10 mL). The aqueous layer was further extracted with dichloromethane (2x20 mL) and the combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated to provide the ester in 94% yield as a brown oil.

Acetic anhydride (6.0 mL) was added to a suspension of the ester (3.64 mmol), and acetic acid (7.0 mL) at 0 °C. Zinc dust (14.6 mmol) was added in portions over 15 min and the reaction mixture was maintained for 30 min at 0 °C and then for 1.5 h at rt. Additional zinc powder (6.15 mmol) was added and the reaction maintained for 3 h. The suspension was filtered through Celite and the filtrate was concentrated. The residue was partitioned between saturated sodium bicarbonate (10 mL) and ethyl acetate (20 mL). The aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (3x20mL) and the combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated to provide the acetamide in 92% yield as a brown oil.

Acetic anhydride (13.7 mmol), isoamyl nitrite (13.7 mmol), and potassium acetate (2.04 mmol) were added to a solution of the acetamide (3.92 mmol) in chloroform (20 mL) and the suspension was heated at reflux for 16 h. The solution was evaporated and the residue was partitioned between saturated sodium bicarbonate (10 mL) and dichloromethane (20 mL). The aqueous layer was further extracted with dichloromethane (2x20 mL) and the combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated to provide the crude *N*-acetylindazole ester as a brown oil.

The ester (3.36 mmol), sodium hydroxide (10 mmol) and water (5 mL) were combined and the reaction was maintained for 24 h at 60 °C. After cooling to rt, the aqueous layer

was washed with dichloromethane (3x30mL). The aqueous layer was adjusted to pH 1 with concentrated hydrochloric acid and the precipitated solids were collected by filtration, washed with water and dichloromethane, and dried to provide the acid in 26% yield.

The following acids were prepared according to this method:

6-(Difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

Procedure 19:

Procedure 19 provides a method for the coupling between brominated benzisothiazole-3-carboxylic esters and brominated indazole-3-carboxylic esters and Grignard reagents to form alkyl- and heterocycle-substituted acids.

A 0.5 M solution of Grignard reagent (25.0 mmol, 3.7 eq) in tetrahydrofuran was diluted with tetrahydrofuran (60 mL) and treated with a 0.5 M solution of zinc chloride (25.0 mmol, 3.7 eq) in tetrahydrofuran at rt. After 10 min, the brominated ester (0.30 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (0.95 mmol, 0.1 eq) were added to the suspension. The reaction mixture was maintained for 1 h at ambient temperature then at 65 °C for 1 h. The reaction was quenched with saturated ammonium chloride and was extracted with dichloromethane (3 x). The extracts were dried over sodium sulfate and concentrated to dryness. The residue was purified by chromatography using a gradient of 100/0 to 90/10 dichloromethane/methanol to provide the alkyl- or aryl-substituted amide. The amide was dissolved in a mixture of methanol/tetrahydrofuran/water (90/10/20 mL) and was treated with sodium hydroxide (5.8 g). The mixture was heated at reflux for 12 h, cooled to rt, filtered, and was acidified to pH < 2 by the slow addition of conc. hydrochloric acid. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2x) and was dried over sodium sulfate. Concentration of the extracts gave the acid in 38% yield. The acid was coupled to the bicyclobases according to procedure A.

This procedure was used, with slight modifications, to derivatize brominated indazole-3-piperidine carboxamides with various Grignard reagents. The Grignard reagent of thiazole is commercially available. Alternatively, the aryllithium and the corresponding arylzinc reagent can be generated according to the procedure outlined by Reeder, M.R.; et. al. *Org. Proc. Res. Devel.* 2003, *7*, 696. The zinc reagents of oxazole, 4-methylthiazole, and 5-methylthiazole were prepared according to this procedure.

The following acids were prepared using this method:
6-(1,3-Thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
5-(1,3-Thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3- carboxylic acid.
5-(4-Methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3- carboxylic acid.
5-(5-Methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3- carboxylic acid.
6-(4-Methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3- carboxylic acid.
6-(5-Methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3- carboxylic acid.
5-(1,3-Oxazol-2-yl)-1*H*-indazole-3- carboxylic acid.
6-(1,3-Oxazol-2-yl)-1*H*-indazole-3- carboxylic acid.

Procedure 20:

Procedure 20 provides a method for the preparation of alkoxy indazole acids from the corresponding benzyloxy indazole esters using alkylation conditions.

A solution of ethyl 5-(benzyloxy)-1H-indazole-3-carboxylate (2.70 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise to a 0 °C suspension of sodium hydride (60% mineral oil dispersion, 8.1 mmol) in tetrahydrofuran (54.0 mL). The reaction was maintained at 0 °C for 1 h. [β-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl chloride (3.2 mmol) was added and the reaction mixture was maintained for 1 h. The reaction was partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) and the organic layer was washed with brine (25 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated. The residue was purified by chromatography (95/5 to 85/15 hexanes/ethyl acetate to provide the protected indazole in 89% yield.
Ethyl 5-(benzyloxy)-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1H-indazole-3-carboxylate (9.38

mmol) was added to a suspension of 10% palladium on carbon (249 mg) in ethanol (66.7 mL). The reaction was shaken under an atmosphere of hydrogen (50 psi) for 4.0 h. The reaction was filtered through Celite and concentrated to give the phenol in 87% yield as a white solid.

Cyclopropylmethyl bromide (1.19 mmol) and potassium carbonate (2.38 mmol) was added to a solution of 5-hydroxy-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1H-indazole-3-carboxylic acid ethyl ester (5.94 mmol) in acetonitrile (10.0 mL) The suspension was heated at 60 °C for 4.0 h. The reaction was partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) and the organic layer was washed with brine (25 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated. The residue was purified by chromatography (100/0 to 85/15 hexanes/ethyl acetate) to yield the purified ethyl ester. The ester was dissolved in ethanol (10 mL) and 5 N sodium hydroxide (3 mL) was added. The mixture was allowed to stand overnight and was diluted with water (20 mL) and acidified to pH 1 with 3 N hydrochloric acid. The solid was collected by vacuum filtration to give the acid in 72% yield as a white solid.

The following acids were prepared using this method:

5-(Cyclopropylmethoxy)-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

6-(Cyclopropylmethoxy)-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-(Cyclopentyloxy)-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

6-(Cyclopentyloxy)-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-(2,2,2-Trifluoroethoxy)-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

6-(2,2,2-Trifluoroethoxy)-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

Procedure 21:

Procedure 21 provides a method for the preparation of alkoxy indazole acids from the corresponding benzyloxy indazole esters using Mitsunobu conditions.

Diisopropyl azodicarboxylate (0.618 mmol) was added dropwise to a solution of ethyl 5-hydroxy-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylate (0.594 mmol), 1-methyl-3-pyrrolidinol (0.594 mmol), and triphenylphosphine (0.594 mmol) in tetrahydrofuran (3.6 mL). The reaction was maintained for 16 h and was concentrated. The residue was purified by chromatography (100/0 to 90/10 ethyl acetate/[70/30/2 ethyl acetate/methanol/dimethylethylamine] to provide the ether product in 49% yield. The ester was saponified to provide the acid which was coupled to the bicyclobase using Procedure C.

The following acids were prepared using this method:
5-[(1-Methylpyrrolidin-3-yl)oxy]-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
5-[(1-Benzylpyrrolidin-3-yl)oxy]-1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
5-[2-(Dimethylamino)ethoxy]-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
5-(2-Pyrrolidin-1-ylethoxy)-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
5-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-2-yloxy)-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
5-(Tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

Procedure 22:

Procedure 22 provides a method for the preparation of 1-(3-thienyl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid from the corresponding indazole ester.

Ethyl 1*H*-indazole-3-carboxylate (5.50 mmol), 3-thienylboronic acid (7.50 mmol), copper (II) acetate (5.01 mmol), triethylamine (24.7 mmol), and pyridine (40.4 mmol) were dissolved in 1,4-dioxane (39.8 mL). The reaction was maintained at rt for 16 h and was

diluted with water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL). The reaction mixture was filtered through Celite and the organic layer was washed with brine (25 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated. The residue was purified by chromatography (90/10 to 70/30 hexanes/ethyl acetate) to yield the *N*-arylindazole ester in 35% yield. The ester was saponified using standard conditions and the resultant acid was used in Procedure A.

Procedure 23:

Procedure 23 provides a method for the preparation of 1,8-dihydropyrrolo[3,2-g]indazole-3-carboxylic acid from ethyl 6-bromo-7-nitro-1*H*-indazole-3-carboxylate.

A 0.50 M solution of zinc chloride in tetrahydrofuran (11 ml) was added to a 0.50 M solution of (1,3-dioxolan-2-ylmethyl)magnesium bromide in tetrahydrofuran (11 mL) and the reaction mixture was maintained for 20 min. An aliquot (5.5 mL) of the zinc reagent solution was added to each of 4 microwave tubes containing ethyl 6-bromo-7-nitro-1*H*-indazole-3-carboxylate (143 mmol) and bis(tri-t-butylphosphine)palladium(0) (26 mg, 0.051 mmol). The reaction was heated in a microwave reactor at 160 °C for 10 min. The reaction was partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL), filtered through Celite and the organic layer was washed with brine (25 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated. The residue was purified by chromatography (80/20 to 60/40 hexanes/ethyl acetate) to yield the dioxolane product in 46% yield.

Ethyl 6-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-7-nitro-1*H*-indazole-3-carboxylate (0.657 mmol) was added to a suspension of 10% palladium on carbon (100 mg) in ethanol (30 mL). The reaction mixture was shaken under an atmosphere of hydrogen gas for 4h. The reaction mixture was filtered through Celite and concentrated to give the amine in 94% yield as an oil.

Ethyl 7-amino-6-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxylate (0. 371 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (30 mL) and treated with 6 M hydrogen chloride (5 mL). The reaction mixture was maintained for 16 h and was partitioned between water (30 mL) and ethyl acetate (30 mL). The organic layer was washed with brine (25 mL),

dried (magnesium sulfate), and concentrated. The residue was purified by chromatography (90/10 to 70/30 hexanes/ethyl acetate) to yield the pyrrolidine in 72% yield.

Ethyl 1,8-dihydropyrrolo[3,2-g]indazole-3-carboxylate (0.266 mmol) was dissolved in ethanol (2 mL) and 5.0 M of sodium hydroxide (1.00 mL) and the reaction was maintained for 16 h. The reaction mixture was neutralized with 3 N hydrochloric acid and was partitioned between water (30 mL) and ethyl acetate (30 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with brine (25 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated in vacuo to provide the acid in 41% yield. The acid was used without further purification.

Procedure 24:

Procedure 24 provides a method for the preparation of alkoxypyrrolidine substituted indazole-3-carboxylic acids from the corresponding nitro-1*H*-indazole-3-carboxylates.

[β-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl chloride (10.2 mmol) was added dropwise to a suspension of ethyl 5-nitro-1*H*-indazole-3-carboxylate (8.50 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (25.5 mmol) in dichloromethane (20.0 mL). The heterogeneous reaction mixture was maintained at rt for 16 h whereupon the reaction mixture gradually became homogeneous. The reaction mixture was filtered through silica gel (ca. 40g) and concentrated. The residue was diluted with ethanol (50.0 mL) and 10% palladium on carbon (200 mg) was added under a flow of nitrogen gas. The reaction was shaken under an atmosphere of hydrogen for 4 h and the reaction mixture was filtered through Celite and concentrated. The residue was purified by chromatography (70/30 to 50/50 hexanes/ethyl acetate) to yield the aniline in 60% yield as a 2/1 mixture of 1- and 2-SEM regioisomers.

Ethyl 5-amino-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylate (3.61 mmol) was combined with 1,4-dibromo-2-butanol (3.80 mmol) and potassium carbonate

(3.47 mmol) in triethyl phosphate (10.0 mL) and the reaction was heated at 120 °C for 2 h. The reaction mixture was loaded onto a SCX column (3 X 10g) and flushed with 5 volumes of methanol. The partially purified product was then eluted using 2.0 M ammonia in methanol and the product fractions were combined and concentrated. The residue was purified by chromatography (90/10 to 70/30 hexanes/ethyl acetate) to provide the pyrrolidine in 55% yield.

A solution of ethyl 5-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylate (0. 493 mmol) in tetrahydrofuran (20.0 mL) was cooled to -78 °C. A 0.5 M solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide in toluene (1.18 mL) was added dropwise and the reaction mixture was maintained for 30 min. 2,2,2-Trifluoroethyl nonafluorobutanesulfonate (0. 493 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was maintained for 4 h. The reaction mixture was partitioned between water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL) and the organic layer was washed with brine (25 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated. The residue was purified by chromatography (90/10 to 80/20 hexanes/ethyl acetate) to yield the alkoxypyrrolidine in 42% yield.

The ester (0. 172 mmol) was dissolved in ethanol (5.0 mL) by warming slightly. A 5.0 M of sodium hydroxide (2.00 mL) was added and the reaction mixture was maintained overnight. The reaction mixture was diluted with water (50 mL), neutralized to pH 6-7 with 3.0 N hydrochloric acid, and was extracted with ethyl acetate (2 X 25 mL). The organic layer was washed with brine (25 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated to provide the acid in 89% yield. The acid was used with no further purification.

The following acids were prepared by this method:

5-[3-(Hydroxy)pyrrolidin-1-yl]-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-[3-(Methoxy)pyrrolidin-1-yl]-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-[3-(Benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

5-[3-(2,2,2-Trifluoroethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

Procedure 25:

Procedure 25 provides a method for the preparation of aminomethyl substituted indazole-3-carboxylic acids from the corresponding bromides.

A solution of di-tert-butyldicarbonate (188 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) was cautiously added to a mixture of 5-bromo-1*H*-indazole-3-carboxylic acid (62.2 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (19.0 mmol) in *tert*-butyl alcohol (150 mL) and tetrahydrofuran (150 mL) at 60 °C. The mixture was maintained at 60 °C until gas evolution ceased (approx. 4 h). The reaction mixture was allowed to cool to rt, diluted with ethyl acetate, washed with water, sodium bicarbonate, and brine, dried (sodium sulfate) and concentrated. The residue was dissolved in 1/1 hexanes/ethyl acetate (~300 mL) and filtered through of silica gel (approx. 40g). The silica was washed with additional 1/1 hexanes/ethyl acetate (500 mL) and the combined eluant was concentrated. The residue was dissolved in methanol (100 mL) and tetrahydrofuran (100 mL) and was treated with 2.0 M sodium hydroxide (100 mL). The reaction mixture was maintained for 2 h at rt and was partitioned between water (200 mL) and ethyl acetate (200 mL). The organic layer was washed with brine (50 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated. The residue was triturated with hexanes to provide the ester in 80% yield.

Into a 1-Neck round-bottom flask was added sodium hydride (60% mineral oil dispersion) (6.00 mmol) and tetrahydrofuran (90 mL) The reaction was cooled to -78 °C and a solution of *tert*-butyl 5-bromo-1*H*-indazole-3-carboxylate (4.00 mmol) in tetrahydrofuran (10.0 mL) was added. The reaction was heated at 25 °C and was maintained for 30 min. The reaction was cooled to -78 °C and *tert*-butyllithium in pentane (1.7 M, 3.6 mL) was added dropwise. The reaction was maintained at -78 °C for 15 minutes and *N,N*-dimethylformamide (20 mmol) was added. The reaction was

maintained at -78 °C for 30 minutes, then quenched with methanol (0.5 mL) and allowed to warm to room temperature. The reaction was partitioned between water (100 mL) and ethyl acetate (100 mL) and the organic layer was washed with brine (25 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated. The residue was purified by chromatography (80/20 to 60/40 hexanes/ethyl acetate) to yield the benzaldehyde in 52% yield.

Sodium triacetoxyborohydride (4.74 mmol) was added to a suspension of *tert*-butyl 5-formyl-1*H*-indazole-3-carboxylate (2.03 mmol) and dimethylamine hydrochloride (4.74 mmol) in 1,2-dichloroethane (50.0 mL). The reaction mixture was maintained for 3 days at rt. The reaction mixture was washed with water (50 mL) and brine (25 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated. The residue was loaded onto a SCX column (10g) and washed with 5 volumes of methanol. The purified product was then eluted using 2.0 M ammonia in methanol to provide the amine in 86% yield

tert-Butyl 5-[(dimethylamino)methyl]-1*H*-indazole-3-carboxylate (1.74 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (3.00 mL) and the reaction mixture was maintained for 16 h. The reaction mixture was concentrated and was loaded onto a SCX column (10 g) and flushed with 5 volumes of methanol. The purified product was then eluted using 2.0 M ammonia in methanol to provide the acid in 90% yield.

The following compounds were prepared using this method:
5-[(Dimethylamino)methyl]-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
5-[(Diethylamino)methyl]-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
5-[(Pyrrolidin-1-yl)methyl]-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
tert-Butyl 5-bromo-1*H*-indazole-3-carboxylate.

Procedure 26:

Procedure 26 provides a method for the preparation of 4-methoxyindazole acid from 4-methoxyaniline.

A solution of 4-methoxyaniline (1.63 mol) in acetic acid (244 mL) was treated with acetic anhydride (244 mL) and zinc powder (30.8 mmol) and the reaction mixture was heated at reflux for 30 min. The suspension was allowed to cool to rt and was filtered and concentrated. The residue was diluted with water (200 mL) and the pH of the solution was adjusted to 8 with 10% sodium hydroxide. The precipitated solids were collected by filtration, washed with water (1L), and dried to give the acetamide in 94% yield as a purple solid.

Concentrated nitric acid (210 mL) was added dropwise to a solution of the acetamide (1.52 mol) in dichloromethane (1.5 L) at rt. The reaction mixture was heated at reflux for 1 h and was allowed to cool to rt. The reaction mixture was washed with water (1.0 L), saturated sodium carbonate (1.0 L), and water (1.0 L). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated to provide the nitroacetamide in 83% yield as an orange solid.

A solution of the nitroacetamide (1.27 mol) in water (1.27 L) was treated with sodium hydroxide (5.07 mol) and the reaction mixture was heated at 60 °C for 2 h.. The precipitated solids were collected by filtration, washed with water, and dried to provide the nitroaniline in 85% yield as an orange solid.

A solution of sodium nitrite (1.48 mol) in water (250 mL) was added to a cold (0-5 °C) solution of the nitroaniline (1.08 mol) in hydrobromic acid (4.87 mol) (prepared by heating the reaction mixture at 90 °C for 2 h). The reaction mixture was maintained for 40 min and was filtered. The filtrate was added dropwise to a cold (0-5 °C) solution of copper (I) bromide (1.81 mol) in hydrobromic acid (640 mL) and the reaction mixture was maintained for 30 min. The reaction mixture was warmed to 60 °C and was maintained for 30 min. The reaction mixture was warmed to reflux and was maintained for 1 h. The reaction mixture was diluted with water (2 L) and was extracted with dichloromethane (3 x 1 L). The combined organic layers were washed with 10% sodium hydroxide (1.0 L), water (2.0 L), 10% hydrochloric acid (1.6 L) and water (2.0 L), dried

(magnesium sulfate) and concentrated. The residue was recrystallized from ethanol to provide the bromide in 50% yield as a yellow solid.

Iron powder (1.08 mol) and ammonium chloride (862 mmol) were added to a solution of the bromide (216 mmol) in ethanol (200 mL) and water (140 mL) and the reaction mixture was heated at reflux for 1 h. The suspension was filtered and concentrated and the residue was extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL). The combined organic layers were dried (sodium sulfate) and concentrated to give the bromoaniline in 96% yield as a yellow liquid.

A solution of the bromoaniline (208 mmol) in 50% hydrochloric acid (40 mL) was added to a solution of trichloroacetaldehyde hydrate (312 mmol) and sodium sulfate (967 mmol) in water (450 mL) and the reaction mixture was maintained for 1 h. A solution of hydroxylamine hydrochloride (793 mmol) in water (240 mL) was added and the reaction mixture was heated at 60 °C for 2 h. The aqueous layer was decanted and the residual red oil, which solidifies upon standing, was purified by chromatography (6/6/1 petroleum ether/dichloromethane/ethyl acetate) to provide the α-oxime amide in 29% yield as a light yellow solid.

The α-oxime amide (58.6 mmol) was added in one portion to warm (40 °C) 90% sulfuric acid (16 mL) and the reaction mixture was heated at 60 °C for 30 min. The reaction mixture was allowed to cool to rt and was poured into ice water. The precipitated orange solids were collected by filtration and dried. The crude product was purified by chromatography (15/1 petroleum ether/ethyl acetate) to provide the isatin in 57% yield as a yellow solid.

The isatin (20.7 mmol) was mixed with 1 M sodium hydroxide (23 mL) and the reaction mixture was heated to 30-40 °C for 30 min. The reaction mixture was cooled to 0 °C and treated with a solution of sodium nitrite (20.7 mmol) in water (5.1 mL) and was maintained for 20 min. That solution was added dropwise to a cold (0-5 °C) solution of concentrated sulfuric acid (2.24 mL) in water (43.3 mL) and the reaction mixture was

maintained for 0.5 h. A solution of tin (II) chloride (50.5 mmol) in concentrated hydrochloric acid (19.6 mL) was added dropwise and the reaction mixture was maintained at 0-5 °C for 1 h. The precipitated solids were isolated by filtration and dried to provide the indazole acid as a yellow solid (100% by mass).

Acetylchloride (18 mL) was added to methanol (180 mL) at 0 °C and the reaction mixture maintained for 1 h. The indazole acid (21.8 mmol) was added and the reaction mixture was heated at reflux for 3 h. The solution was concentrated to dryness and the residue was suspended in water and the pH adjusted to 7 with saturated sodium hydrogen carbonate. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL), and the combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated. The crude product was purified by chromatography (2/1 petroleum ether/ethyl acetate) to provide the indazole ester in 5% yield (two steps) as a yellow solid.

The indazole ester (1.02 mmol) was combined with 10% palladium on carbon (30mg) and methanol (20 mL) under an atmosphere of hydrogen gas for 30 min at rt. The catalyst was removed by filtration and the eluent was concentrated to afford the de-brominated indazole ester in 24%yield as an orange solid.

1 M Sodium hydroxide (1.5mL) was added to a solution of the de-brominated indazole ester (0.243 mmol) in methanol (3.0mL) and the reaction mixture was heated at 60 °C for 3 h. The solution was concentrated, the pH adjusted to 1-2, and the solids collected by filtration to provide the indazole acid in 100% yield as a yellow solid.

<u>Procedure 27</u>:

Procedure 27 provides a method for the preparation of benzyloxy- substituted indazole-3-carboxylic acids and esters from the corresponding bromides.

Acetic anhydride (34 mL) and zinc dust (4.59 mmol) were added to a solution of 4-methoxynitrobenzene (230 mmol) in glacial acetic acid (34 mL) and the reaction mixture was heated at reflux for 0.5 h.. The reaction mixture was poured into water (340 mL) and

the pH of the solution was adjusted to 8 with 10% sodium hydroxide. The precipitated solids were isolated by filtration, washed with water (100 mL), and dried to provide the acetamide in 88% yield.

65% Nitric acid (22 mL) was added dropwise over 0.5 h to a solution of the acetamide (200 mmol) in dichloromethane (200 mL). The reaction mixture was maintained for 1 h at rt and was heated at reflux for 1 h. The reaction mixture was washed with water (200 mL), saturated sodium carbonate solution (100 mL), and water (200 mL). The combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated to provide the nitro acetamide in 90% as a yellow solid.

The nitroacetamide (180 mmol) was added to 4 M sodium hydroxide (180 mL) and the reaction mixture was maintained for 2 h at 60 °C. The precipitated solids were isolated by filtration, washed with water, and dried to provide the nitroaniline in 70% yield as a red solid.

A solution of sodium nitrite (11.8g) in water (28 mL) was added dropwise over 0.5 h to a solution of the nitroaniline (125 mmol) in 40%. hydrobromic acid (110g) at 10 °C. The reaction mixture was maintained for 40 min at 0-10 °C and was filtered. The filtrate was added dropwise over 1 h to a 0 °C, purple solution of copper (I) bromide (209 mmol) in hydrobromic acid (74 mL). The reaction mixture was allowed to warm to and maintained at rt for 30 min, was maintained at 60 °C for 0.5 h, and was heated at reflux for 1 h. The reaction mixture was partitioned between water (2.0 L) and dichloromethane (600 mL) and the aqueous layer was further extracted with dichloromethane (300 mL). The combined organic layers were washed with 10% sodium hydroxide (200 mL), water (600 mL), 10% hydrochloric acid (300 mL), and water (600 mL), dried (magnesium sulfate) and concentrated to provide the nitrobromide in 83% yield as a yellow oil.

A solution of boron tribromide (250 mmol) in dichloromethane (200 mL) was added drop wise over 1 h to a solution of the nitrobromide (100 mmol) in dichloromethane (250 mL) at –78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to rt and was maintained for 30 h.

The reaction mixture was cooled to 0 °C, quenched with water (300 mL) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 300 mL). The combined organic layers were washed with saturated sodium bicarbonate (2 x 300 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated to provide the nitrophenol in 87% yield as a brown crystalline solid.

Benzyl bromide (131 mmol) and potassium carbonate (130 mmol) were added to a solution of the nitrophenol (87.0 mmol) in 2/1 acetonitrile/acetone (840 mL). The reaction mixture was heated at reflux for 17 h and was concentrated to dryness. The residue was suspended in ethyl acetate (756 mL), filtered, and the organic layer was washed with water (567 mL), 1 M hydrochloric acid (2 x 567 mL), and brine (567 mL). The organic layer was dried (magnesium sulfate) and concentrated to the benzyl ether in 78% yield.

Diethyl malonate (890 mmol) was added drop wise over 1 h to a suspension of sodium hydride (520 mmol) in dimethylsulfoxide (100 mL) at 0 °C. The benzyl ether (44.0 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 100 °C for 5 h. The reaction mixture was poured into ice water and was extracted with ethyl acetate (3 x 70 mL). The combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated to provide the diethylmalonate addition product. The diethylmalonate addition product was diluted with a 4 *M* solution of sodium hydroxide (100 mL) and the reaction mixture was heated at 60 °C for 6 h. The solution was extracted with dichloromethane (3 x 50 mL) and the aqueous layer was adjusted to pH 1 with concentrated hydrochloric acid. The reaction mixture was heated at 60 °C for 1 h, allowed to cool to rt, and was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated to provide the phenylacetic acid in 78% yield as a solid.

The phenylacetic acid (350 mmol) was added to a freshly prepared solution of ethanolic hydrochloric acid [acetyl chloride (5 mL) was added to ethanol (100 mL)] and the reaction mixture was heated at reflux for 20 h. The reaction mixture was concentrated to dryness and the residue was partitioned between saturated sodium bicarbonate (200 mL) and ethyl acetate (150 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 50

115

mL) and the combined organic layers were dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to provide the ester in 77% yield.

The nitro ester (27.0 mmol) was dissolved in acetic acid (60 mL) and acetic anhydride (44 mL) and was cooled to 0 °C. Zinc dust (153 mmol) was added and the reaction mixture was allowed to warm to rt and was maintained for 2 h. Additional quantities of zinc dust (2 x 45.9 mmol) were added during a 3 h course of time. After 1 h, the reaction mixture was filtered and the filter cake was washed with ethanol (100 mL). The combined filtrates were concentrated and the residue was partitioned between saturated sodium bicarbonate and ethyl acetate (50 mL). The solution was extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined organic layers were dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to provide the acetamide in 82% yield.

Isoamyl nitrite (47.2g) was added dropwise over 30 min to a solution of the acetamide (21.0 mmol) in chloroform (80 mL) and acetic anhydride (45 mL). Solid potassium acetate (7.13 mmol) was added in several portions and the reaction mixture was heated at reflux for 1.5 h. The reaction mixture was washed with water (2 x 80 mL) and brine (80 mL), dried (magnesium sulfate), and concentrated to provide the acetylated indazole ester in 68% yield.

The acetylated indazole ester (15.0 mmol) was suspended in 2 M sodium hydroxide (35 mL) and the reaction mixture was heated at 60 °C for 24 h. The pH of the solution was adjusted to 1-2 with concentrated hydrochloric acid and the solids were collected by filtration and dried to provide 6-benzyloxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid in 28% yield as a yellow solid.

6-Benzyloxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid (1.85 mmol) was added to a freshly prepared solution of ethanolic hydrochloric acid [prepared from ethanol (20 mL) and acetyl chloride (5 mL)] and the reaction mixture was heated at reflux for 25 h and was concentrated. The residue was partitioned between saturated sodium bicarbonate (20 mL) and ethyl acetate (20 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was

extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL) and the combined organic layers were dried (magnesium sulfate) and concentrated. The residue was purified by chromatography (300/1 dichloromethane/methanol) to provide the product in 36.4% yield. Alternatively, the ester can be obtained from the acetylated indazole ester by maintaining the acetylated material in 2 M ammonia in methanol for 30 min.

The following acids were prepared using this method:
6-Benzyloxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.
5-Benzyloxy-1*H*-indazole-3-carboxylic acid (from 4-benzyloxy-2-bromonitrobenzene: Parker, K.A.; Mindt, T.L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4265.).
Ethyl 6-benzyloxy-1*H*-indazole-3-carboxylate.
Ethyl 5-benzyloxy-1*H*-indazole-3-carboxylate.

Base Preparations.

The following procedures (28-29) detail the preparation of the bicyclobases that were not commercially available.

Procedure 28:

Procedure 28 provides a method for the preparation of N-alkylated 3-aminoquinuclidines from 3-aminoquinuclidine.

Cyclopropanecarbonyl chloride (12 mmol) was added dropwise to a solution of (*R*)-3-aminoquinuclidine (10 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (30 mmol) in dichloromethane (100 mL). The resulting solution was maintained at rt for 4 h and was evaporated to dryness. The crude amide was dissolved in tetrahydrofuran (150 mL) and was treated with lithium aluminum hydride (66 mmol) in small portions. The reaction mixture was quenched with sodium sulfate decahydrate and the resulting slurry was diluted with tetrahydrofuran and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was then diluted with freshly prepared methanolic hydrogen chloride (generated by the dropwise addition of 3 mL of acetyl chloride into 30 mL of methanol)

and maintained at rt for 15 min. The residue obtained by the removal of the volatiles was recrystallized (2-propanol/methanol) to provide the secondary amine in 41% yield as a colorless solid.

The following bases were prepared using this method:
(3*R*)-*N*-(Cyclopropylmethyl)quinuclidin-3-amine dihydrochloride.
(3*S*)-*N*-(Cyclopropylmethyl)quinuclidin-3-amine dihydrochloride.
(3*R*)-*N*-(Methyl)quinuclidin-3-amine dihydrochloride.
(3*S*)-*N*-(Methyl)quinuclidin-3-amine dihydrochloride.
(3*R*)-*N*-(Ethyl)quinuclidin-3-amine dihydrochloride.
(3*S*)-*N*-(Ethyl)quinuclidin-3-amine dihydrochloride.

Procedure 29:

Procedure 29 provides a method for the preparation of 1-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl)methanamine dihydrochloride from quinuclidinone.

A solution of *p*-tolylsulfonylmethyl isocyanide (50 mmol) in ethanol (4 mL) was added to a suspension of quinuclidone (40 mmol) in ethylene glycol dimethyl ether (155 mL) at -5 °C. Solid potassium *tert*-butoxide (130 mmol) was added in portions over 20 min. The Reaction mixture was maintained for 30 min at -5 °C and was then allowed to warm to the rt and maintained for an additional 3 h. The reaction mixture was filtered and was diluted with saturated hydrochloric acid in isopropanol. The reaction mixture was filtered and diluted with ether. The resulting precipitate was collected by filtration to provide the nitrile in 88% yield as a yellow solid.

The solution of the nitrile (35 mmol) in methanol (720 mL) was cooled to 5 °C and was treated with concentrated hydrochloric acid (12 mL) and 10% palladium on carbon (9.6 g). The reaction mixture was maintained under an atmosphere of hydrogen gas for 4.5 h at the rt. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated to afford a yellow solid. The solid was dissolved in methanol and was diluted with ethyl

ether. The resulting precipitate was collected by filtration to provide the nitrile in 32% yield as a yellow solid.

Representative Procedures.

The following procedures (A-AG) detail the preparation of the bicyclobase analogs.

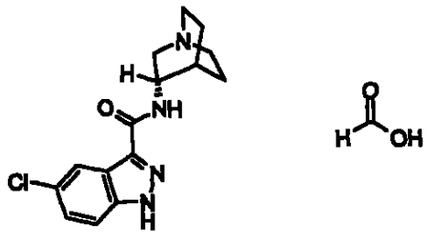
Procedure A.

Procedure A provides a method for the coupling between 3-aminoquinuclidine and carboxylic acids to form carboxamide derivatives.

To a solution of the carboxylic acid (16.1 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (65 mL) was added HBTU (16.1 mmol), catalytic amount of dimethylaminopyridine, *N,N*-diisopropylethylamine (96.6 mmol) and 4 Å activated molecular sieves (2.6 g). The reaction mixture was maintained at room temperature for 2 h under nitrogen and then 3-aminoquinuclidine dihydrochloride (16.1 mmol) was added. After 18 h, the solvent was removed under reduced pressure. The oily residue was partitioned between saturated, aqueous sodium bicarbonate (25 mL) and dichloromethane (100 mL). The aqueous layer was further extracted with 9/1 dichloromethane/methanol (5 x 100 mL) and the combined organic layers were concentrated. The residue was purified by chromatography [90/10/1 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide or 1/1 to 0/1 ethyl acetate/(70/30/1 ethyl acetate/methanol/ammonium hydroxide)] or by preparative HPLC, thus providing the product in 30%-70% yield.

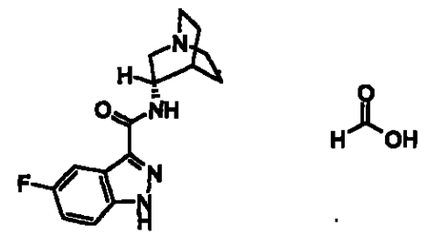
The following compounds were prepared using this method:

Example 1: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-chloro-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



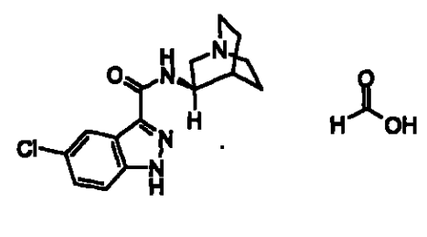
Prepared using Procedure A in 29% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.9, 1H), 7.41 (dd, J = 8.9, 1.9, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.44 (m, 5H), 2.36 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.86 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.75, *m/z* 305 (M^++1).

Example 2: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluoro-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure A in 15% yield. LC/MS (EI) t_R 2.86, *m/z* 289 (M^++1).

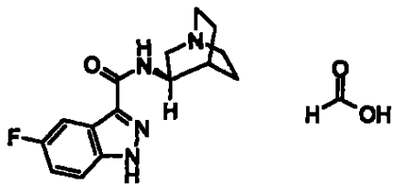
Example 3: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-chloro-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



120

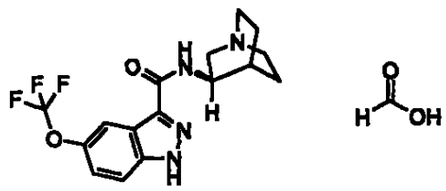
Prepared using Procedure A in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 2.76, *m/z* 305 (M^++1).

Example 4: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluoro-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



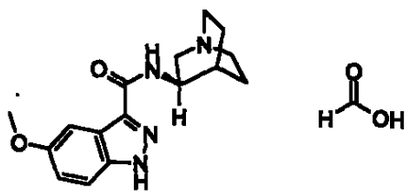
Prepared using Procedure A in 27% yield. LC/MS (EI) t_R 2.53, *m/z* 289 (M^++1).

Example 5: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



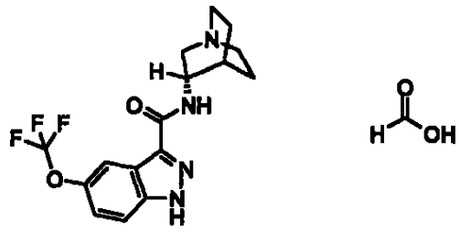
Prepared using Procedure A in 32% yield. LC/MS (EI) t_R 5.15, *m/z* 355 (M^++1).

Example 6: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



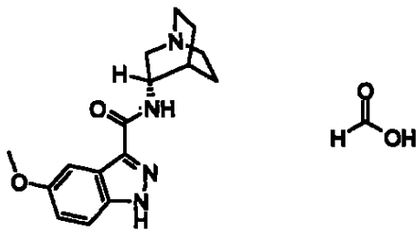
Prepared using Procedure A in 38% yield. LC/MS (EI) t_R 2.53, *m/z* 301 (M^++1).

Example 7: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



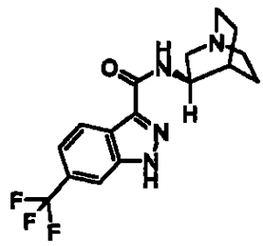
Prepared using Procedure A in 27% yield. LC/MS (EI) t_R 5.13, *m/z* 355 (M^++1).

Example 8: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



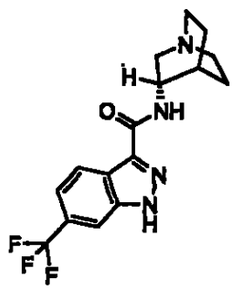
Prepared using Procedure A in 34% yield. LC/MS (EI) t_R 2.53, *m/z* 301 (M^++1).

Example 9: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



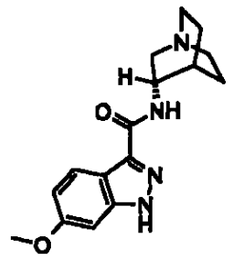
Prepared using Procedure A in 43% yield. LC/MS (EI) t_R 5.06, *m/z* 339 (M^++1).

Example 10: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



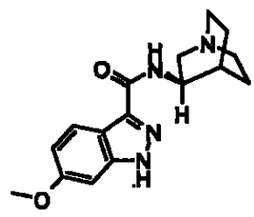
Prepared using Procedure A in 45% yield. LC/MS (EI) t_R 5.06, *m/z* 339 (M^++1).

Example 11: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide.



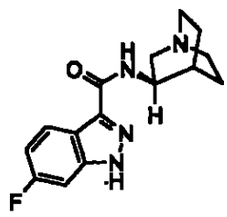
Prepared using Procedure A in 63% yield. LC/MS (EI) t_R 2.53, *m/z* 301 (M^++1).

Example 12: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure A in 57% yield. LC/MS (EI) t_R 2.53, *m/z* 301 (M^++1).

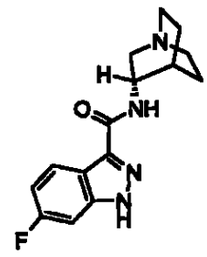
Example 13: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-fluoro-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure A in 62% yield. LC/MS (EI) t_R 2.53, *m/z* 289 (M^++1).

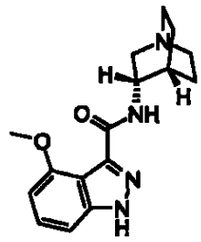
124

Example 14: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-fluoro-1*H*-indazole-3-carboxamide.



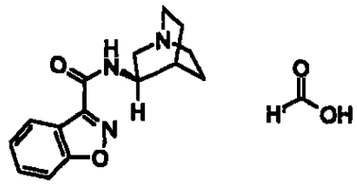
Prepared using Procedure A in 62% yield. LC/MS (EI) t_R 2.53, *m/z* 289 (M^++1).

Example 15: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide.



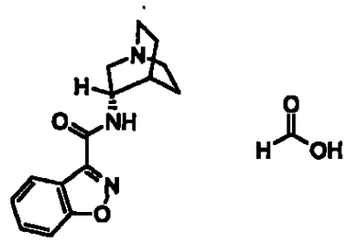
Prepared using Procedure A in 14% yield. LC/MS (EI) t_R 2.50, *m/z* 301 (M^++1).

Example 16: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide hydroformate.



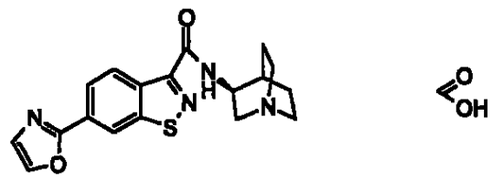
Prepared using Procedure A in 20% yield. LC/MS (EI) t_R 3.09, *m/z* 272 (M^++1).

Example 17: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide hydroformate.



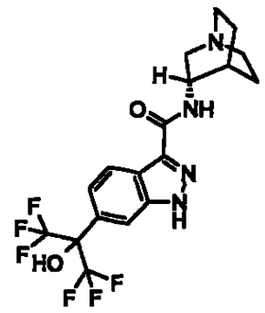
Prepared using Procedure A in 20% yield. LC/MS (EI) t_R 3.12, *m/z* 272 (M^++1).

Example 18: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



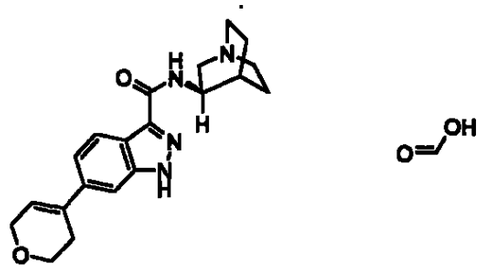
Prepared using Procedure A in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 3.40, *m/z* 355 (M^++1).

Example 19: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)ethyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide.



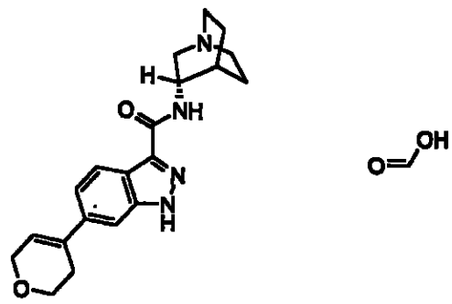
Prepared using Procedure A in 9% yield. LC/MS (EI) t_R 4.94, *m/z* 437 (M^++1).

Example 20: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



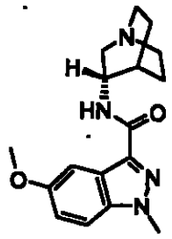
Prepared using Procedure A in 24% yield. LC/MS (EI) t_R 3.62, *m/z* 353 (M^++1).

Example 21: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



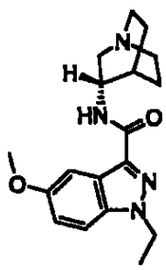
Prepared using Procedure A in 23% yield. LC/MS (EI) t_R 3.50, *m/z* 353 (M^++1).

Example 22: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1-methyl-1*H*-indazole-3-carboxamide.



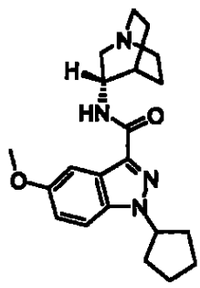
Prepared using Procedure A in 40% yield. LC/MS (EI) t_R 3.03, *m/z* 315 (M^++1).

Example 23: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1-ethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide.



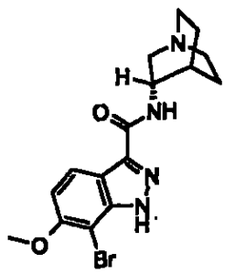
Prepared using Procedure A in 63% yield. LC/MS (EI) t_R 3.26, *m/z* 329 (M^++1).

Example 24: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1-cyclopentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide.



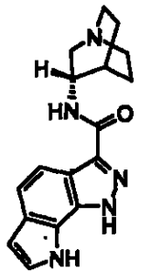
Prepared using Procedure A in 87% yield. LC/MS (EI) t_R 5.45, *m/z* 369 (M^++1).

Example 25: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-bromo-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide.



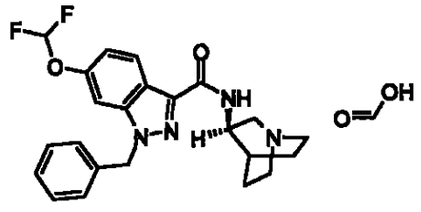
Prepared using Procedure A in 12% yield. LC/MS (EI) t_R 4.36, *m/z* 379/381 (M^++1).

Example 26: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,8-dihydropyrrolo[3,2-g]indazole-3-carboxamide.



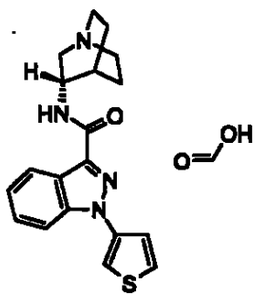
Prepared using Procedure A in 35% yield. LC/MS (EI) t_R 2.20, *m/z* 310 (M^++1).

Example 27: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzyl-6-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



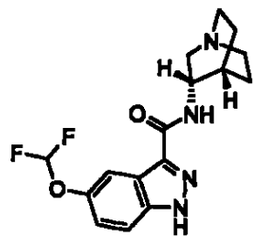
Prepared using Procedure A in 18% yield. LC/MS (EI) t_R 5.27, *m/z* 427 (M^++1).

Example 28: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(3-thienyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



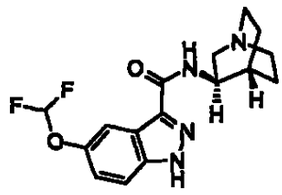
Prepared using Procedure A in 16% yield. LC/MS (EI) t_R 5.10, *m/z* 353 (M^++1).

Example 29: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



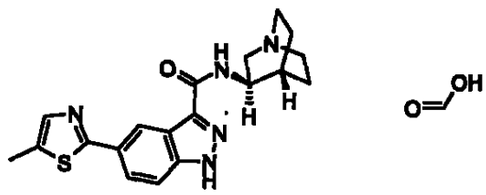
Prepared using Procedure A in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 4.41, *m/z* 337 (M^++1).

Example 30: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



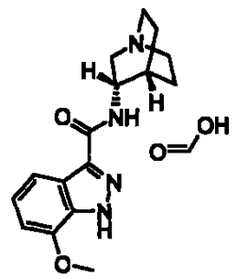
Prepared using Procedure A in 16% yield. LC/MS (EI) t_R 4.27, *m/z* 337 (M^++1).

Example 31: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



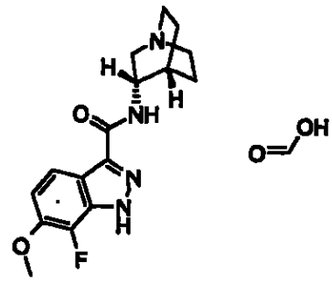
Prepared using Procedure A in 5.3% yield. LC/MS (EI) t_R 2.93, *m/z* 368 (M^++1).

Example 32: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



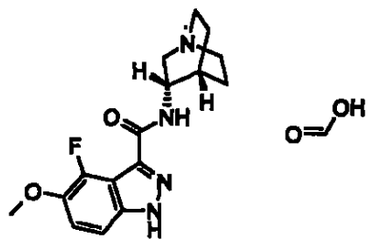
Prepared using Procedure A in 12% yield. LC/MS (EI) t_R 2.43, *m/z* 301 (M^++1).

Example 33: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-fluoro-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



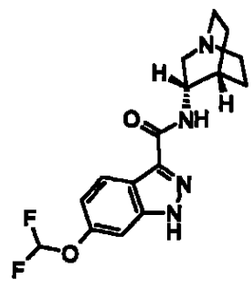
Prepared using Procedure A in 20% yield. LC/MS (EI) t_R 268.00, *m/z* 319 (M^++1).

Example 34: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-fluoro-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



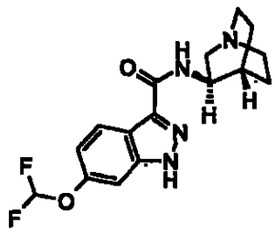
Prepared using Procedure A in 29% yield. LC/MS (EI) t_R 2.40, *m/z* 319 (M^++1).

Example 35: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



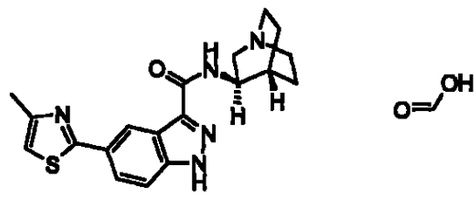
Prepared using Procedure A in 34% yield. LC/MS (EI) t_R 3.71, *m/z* 337 (M^++1).

Example 36: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



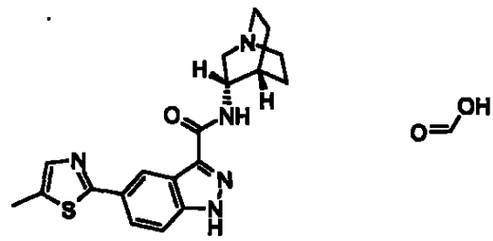
Prepared using Procedure A in 22% yield. LC/MS (EI) t_R 3.72, *m/z* 337 (M^++1).

Example 37: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



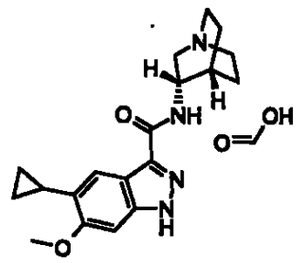
Prepared using Procedure A in 24% yield. LC/MS (EI) t_R 4.34, *m/z* 368 (M^++1).

Example 38: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



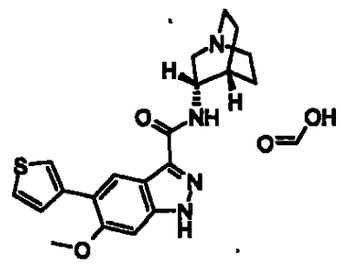
Prepared using Procedure A in 21% yield. LC/MS (EI) t_R 4.50, *m/z* 368 (M^++1).

Example 39: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyclopropyl-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



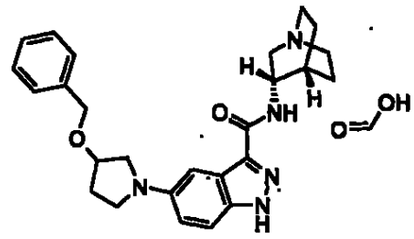
Prepared using Procedure A in 10% yield. LC/MS (EI) t_R 4.66, *m/z* 341 (M^++1).

Example 40: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-5-(3-thienyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



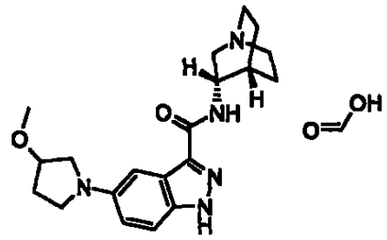
Prepared using Procedure A in 13% yield. LC/MS (EI) t_R 5.10, *m/z* 383 (M^++1).

Example 41: *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



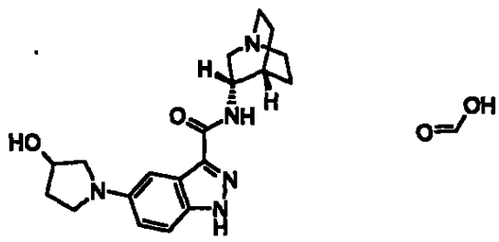
Prepared using Procedure A in 4% yield. LC/MS (EI) t_R 5.26, *m/z* 446 (M^++1).

Example 42: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(methyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



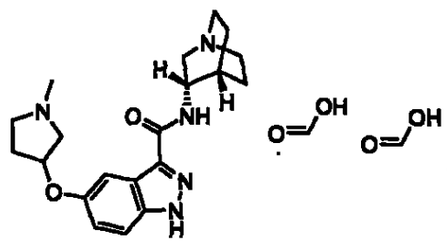
Prepared using Procedure A in 46% yield. LC/MS (EI) t_R 2.39, *m/z* 370 (M^++1).

Example 43: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(hydroxy)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



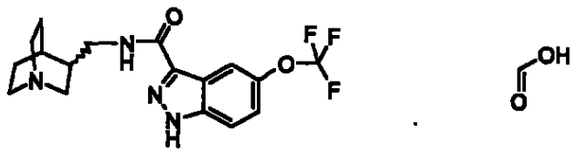
Prepared using Procedure A in 13% yield. LC/MS (EI) t_R 2.39, *m/z* 356 (M^++1).

Example 44: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



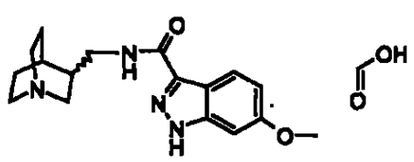
Prepared using Procedure A in 40% yield. LC/MS (EI) t_R 1.89, *m/z* 370 (M^++1).

Example 45: *N*-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl)-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



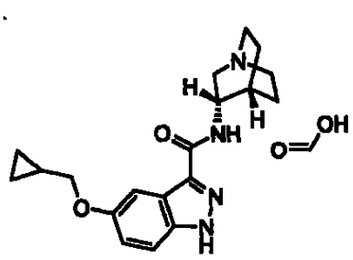
Prepared using Procedure A in 25% yield. LC/MS (EI) t_R 5.15, *m/z* 369 (M^++1).

Example 46: *N*-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl)-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



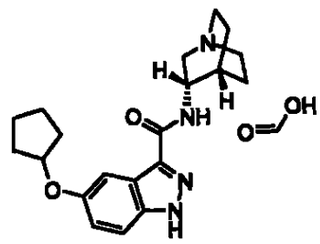
Prepared using Procedure A in 25% yield. LC/MS (EI) t_R 2.80, *m/z* 315 (M^++1).

Example 47: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(cyclopropylmethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



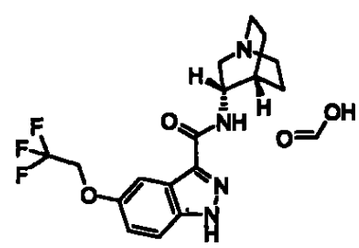
Prepared using Procedure A in 37% yield. LC/MS (EI) t_R 4.66, *m/z* 341 (M^++1).

Example 48: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(cyclopentyloxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



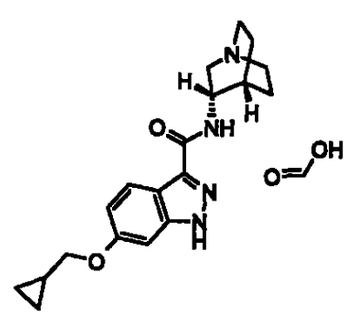
Prepared using Procedure A in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 4.90, *m/z* 355 (M^++1).

Example 49: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



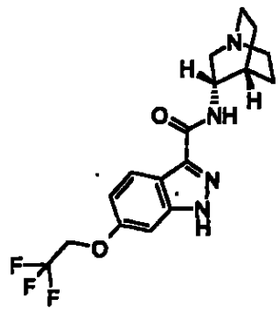
Prepared using Procedure Amod in 40% yield. LC/MS (EI) t_R 4.70, *m/z* 369 (M^++1).

Example 50: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(cyclopropylmethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



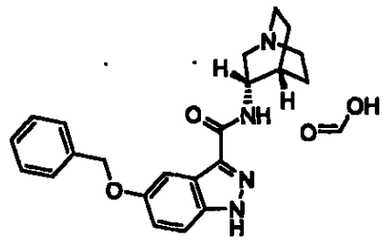
Prepared using Procedure A in 36% yield. LC/MS (EI) t_R 4.59, *m/z* 341 (M^++1).

Example 51: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure A in 78% yield. LC/MS (EI) t_R 4.75, *m/z* 369 (M^++1).

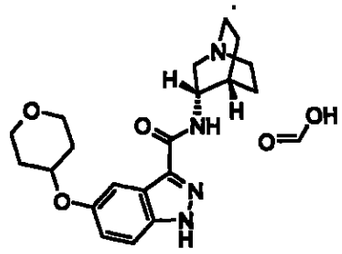
Example 52: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(benzyloxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure A in 33% yield. LC/MS (EI) t_R 5.09, *m/z* 377 (M^++1).

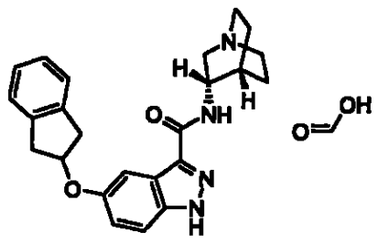
Example 53: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.

140



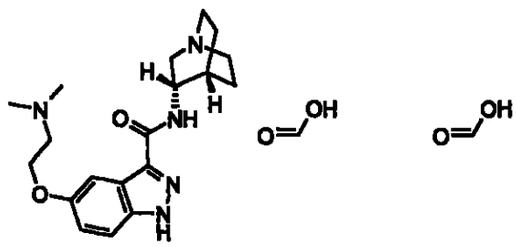
Prepared using Procedure A in 67% yield. LC/MS (EI) t_R 2.79, *m/z* 371 (M^++1).

Example 54: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yloxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



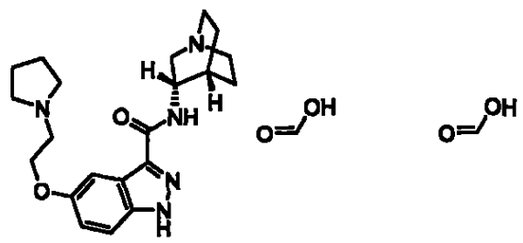
Prepared using Procedure A in 37% yield. LC/MS (EI) t_R 4.26, *m/z* 403 (M^++1).

Example 55: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[2-(dimethylamino)ethoxy]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



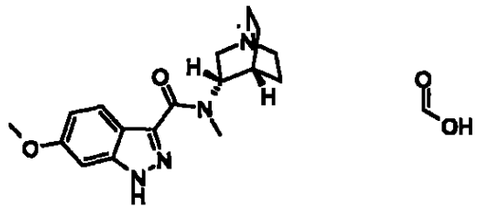
Prepared using Procedure Amod in 24% yield. LC/MS (EI) t_R 1.90, *m/z* 358 (M^++1).

Example 56: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



Prepared using Procedure A in 49% yield. LC/MS (EI) t_R 1.88, *m/z* 384 (M^++1).

Example 57: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-*N*-methyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure A in 12% yield. LC/MS (EI) t_R 2.52, *m/z* 315 (M^++1).

Procedure B.

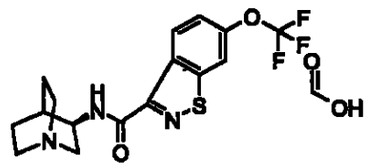
Procedure B provides a method for the coupling between 3-aminoquinuclidine and benzisothiazole carboxylic acids to form carboxamide derivatives.

To a solution of 6-methoxybenzisothiazole-3-carboxylic acid (61 mg, 0.30 mmol) in a 5/1 mixture of tetrahydrofuran/*N*,*N*-dimethylformamide (12 mL) was added diisopropylethylamine (0.2 mL, 1.1 mmol) and (115 mg, 0.6 mmol) 3-(*R*)-

aminoquinuclidine dihydrochloride. The mixture was cooled to 0 °C, and HATU (115 mg, 0.3 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was allowed to warm to rt and was maintained overnight. The mixture was partitioned between saturated aqueous potassium carbonate solution and a 95/5 mixture of dichloromethane/methanol. The aqueous layer was extracted with 95/5 dichloromethane/methanol (2X), and the combined organic layers were washed with brine and dried over sodium sulfate. The crude product was purified by chromatography (90/10/1 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide) or by preparative HPLC, thus providing the amide in 75% yield as a colorless solid.

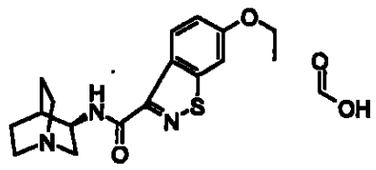
The following compounds were prepared using this method:

Example 58: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



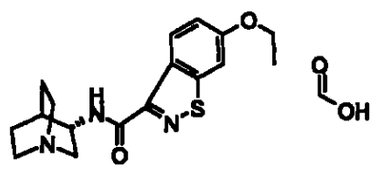
Prepared using Procedure B in 17% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.85 (d, J = 9.0, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.0, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.53-3.30 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 4.58, *m/z* 372 (M^++1).

Example 59: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



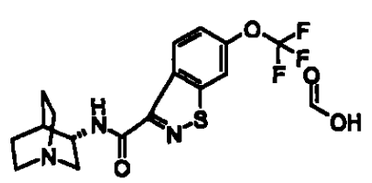
Prepared using Procedure B in 37% yield. LC/MS (EI) t_R 4.42, *m/z* 332 (M^++1).

Example 60: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



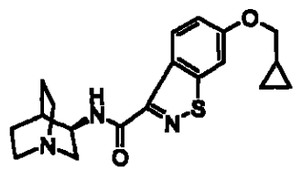
Prepared using Procedure B in 12% yield. LC/MS (EI) t_R 4.31, *m/z* 332 (M^++1).

Example 61: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



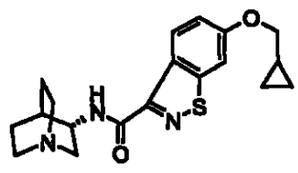
Prepared using Procedure B in 41% yield. LC/MS (EI) t_R 4.62, *m/z* 372 (M^++1).

Example 62: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(cyclopropylmethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure B in 36% yield. LC/MS (EI) t_R 4.34, *m/z* 358 (M^++1).

Example 63: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(cyclopropylmethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure B in 53% yield. LC/MS (EI) t_R 4.33, *m/z* 358 (M^++1).

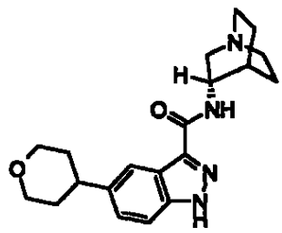
Procedure C.

Procedure C provides a method for the coupling between 3-aminoquinuclidine and carboxylic acids to form carboxamide derivatives.

To a solution of the carboxylic acid (4.77 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (14 mL) was added *N,N*-diisopropylethylamine (19 mmol) and 3-aminoquinuclidine dihydrochloride (4.29 mmol). The reaction mixture was maintained at room temperature for 30 min under nitrogen and then HATU (4.76 mol) was added. After 18 h, the reaction mixture was filtered through Celite (methanol rinse) and was divided equally amongst 3 SCX columns. The columns were washed with methanol (100 mL each) and the basic components were eluted with 2 M ammonia in methanol (100 mL each) and concentrated. The residue was purified by chromatography -[1/1 to 0/1 ethyl acetate/(70/30/1 ethyl acetate/methanol/ammonium hydroxide)] or by preparative HPLC, thus providing the product in 15%-50% yield.

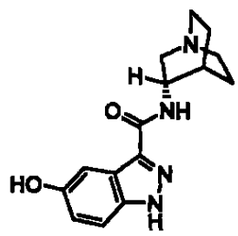
The following compounds were prepared using this method:

Example 64: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



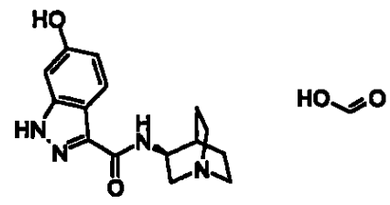
Prepared using Procedure C in 22% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.4, 1H), 7.38 (d, J = 8.4, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.0-2.8 (m, 5H), 2.11 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.0-1.7 (m, 6H), 1.62 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 3.44, *m/z* 355 (M^++1).

Example 65: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(hydroxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



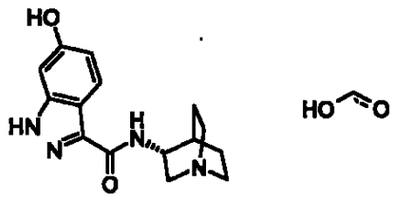
Prepared using Procedure C or Procedure AA. ^{1}H NMR (400 MHz, Me_2SO-d_6) δ 13.30 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.6, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.72 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.33 (m, 1H); LC/MS (EI) *m/z* 288 (M^++1).

Example 66: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



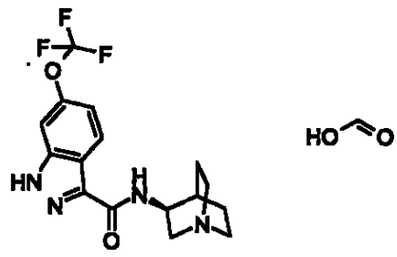
Prepared using Procedure C or Procedure AA in 11% yield. LC/MS (EI) t_R 2.35, *m/z* 288 (M^++1).

Example 67: *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



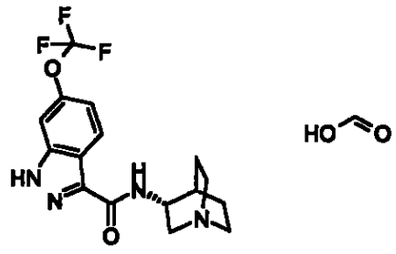
Prepared using Procedure C or Procedure AA in 11% yield. LC/MS (EI) t_R 2.37, *m/z* 287 (M^++1).

Example 68: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



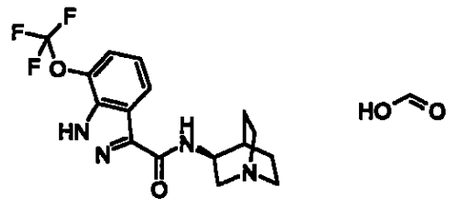
Prepared using Procedure C in 17% yield. LC/MS (EI) t_R 4.85, *m/z* 355 (M^++1).

Example 69: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



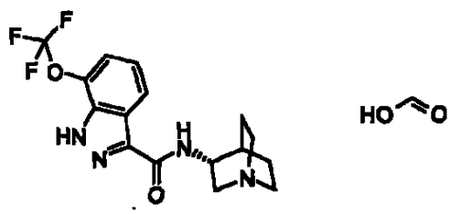
Prepared using Procedure C in 14% yield. LC/MS (EI) t_R 4.84, *m/z* 355 (M^++1).

Example 70: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



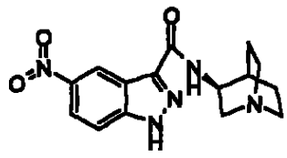
Prepared using Procedure C in 41% yield. LC/MS (EI) t_R 4.71, *m/z* 355 (M^++1).

Example 71: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



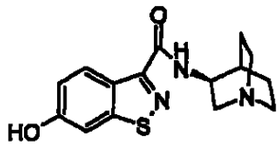
Prepared using Procedure C in 41% yield. LC/MS (EI) t_R 4.73, *m/z* 355 (M^++1).

Example 72: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(nitro)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



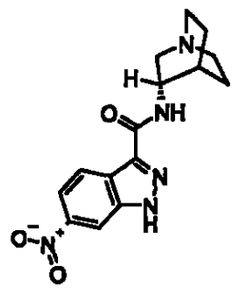
Prepared using Procedure C in 73% yield. LC/MS (EI) t_R 3.43, *m/z* 316 (M^++1).

Example 73: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(hydroxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



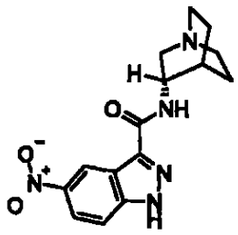
Prepared using Procedure C or Procedure AA in 70% yield. LC/MS (EI) t_R 2.75, *m/z* 304 (M^++1).

Example 74: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-nitro-1*H*-indazole-3-carboxamide.



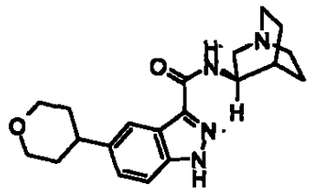
Prepared using Procedure C in 18% yield. LC/MS (EI) t_R 2.42, *m/z* 316 (M^++1).

Example 75: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-nitro-1*H*-indazole-3-carboxamide.



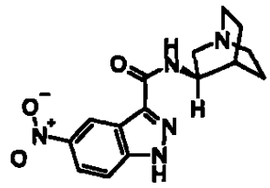
Prepared using Procedure C in 31% yield. LC/MS (EI) t_R 3.18, *m/z* 316 (M^++1).

Example 76: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



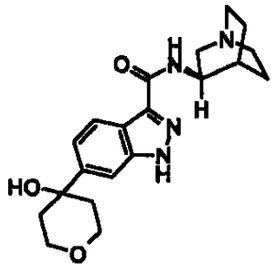
Prepared using Procedure C in 23% yield. LC/MS (EI) t_R 3.33, *m/z* 355 (M^++1).

Example 77: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(nitro)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



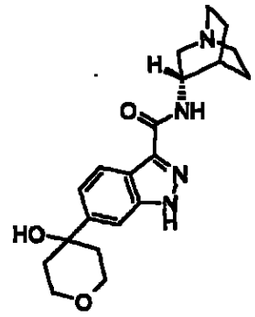
Prepared using Procedure C in 28% yield. LC/MS (EI) t_R 2.43, *m/z* 316 (M^++1).

Example 78: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



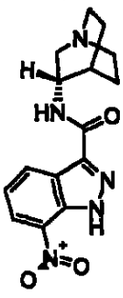
Prepared using Procedure C in 20% yield. LC/MS (EI) t_R 2.39, *m/z* 371 (M^++1).

Example 79: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



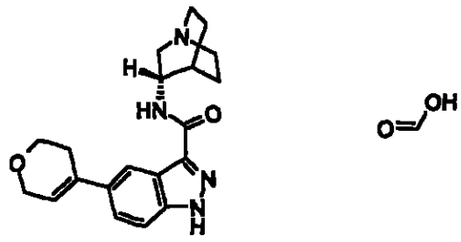
Prepared using Procedure C in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 2.39, *m/z* 371 (M^++1).

Example 80: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(nitro)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



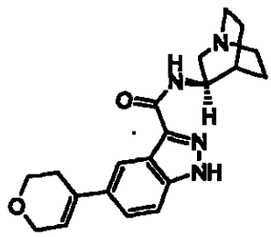
Prepared using Procedure C in 17% yield. LC/MS (EI) t_R 2.99, *m/z* 316 (M^++1).

Example 81: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



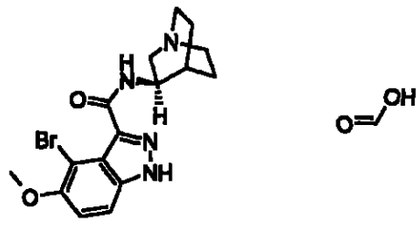
Prepared using Procedure C in 15% yield. LC/MS (EI) t_R 3.20, *m/z* 353 (M^++1).

Example 82: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



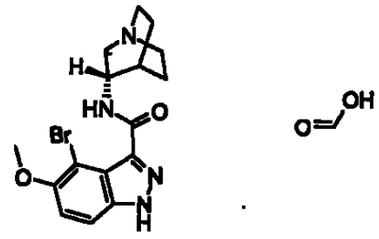
Prepared using Procedure C in 21% yield. LC/MS (EI) t_R 3.90, *m/z* 353 (M^++1).

Example 83: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-bromo-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



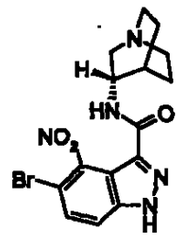
Prepared using Procedure C in 26% yield. LC/MS (EI) t_R 2.54, *m/z* 381/383 (M^++1).

Example 84: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-bromo-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



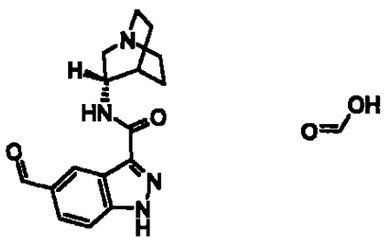
Prepared using Procedure C in 12% yield. LC/MS (EI) t_R 2.54, *m/z* 381/383 (M^++1).

Example 85: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-4-nitro-1*H*-indazole-3-carboxamide.



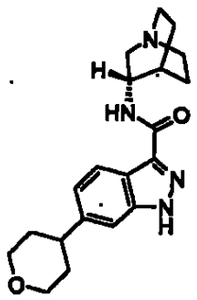
Prepared using Procedure C in 25% yield. LC/MS (EI) t_R 4.73, *m/z* 394/396 (M^++1).

Example 86: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(formyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



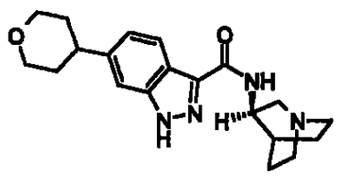
Prepared using Procedure C in 51% yield. LC/MS (EI) t_R 2.35, *m/z* 299 (M^++1).

Example 87: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



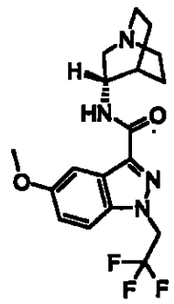
Prepared using Procedure C in 59% yield. LC/MS (EI) t_R 2.37, *m/z* 355 (M^++1).

Example 88: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



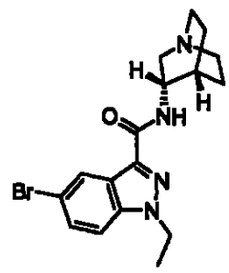
Prepared using Procedure C in 52% yield. LC/MS (EI) t_R 3.22, *m/z* 355 (M^++1).

Example 89: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



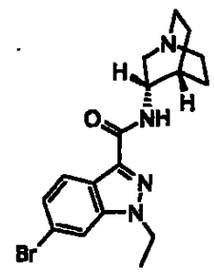
Prepared using Procedure C in 81% yield. LC/MS (EI) t_R 5.02, *m/z* 383 (M^++1).

Example 90: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-1-(ethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



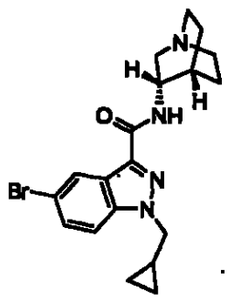
Prepared using Procedure C in 64% yield. LC/MS (EI) t_R 3.94, *m/z* 377/379 (M^++1).

Example 91: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-bromo-1-(ethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



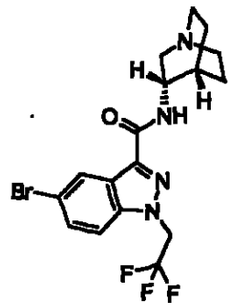
Prepared using Procedure C in 72% yield. LC/MS (EI) t_R 3.90, *m/z* 377/379 (M^++1).

Example 92: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-1-(cyclopropylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



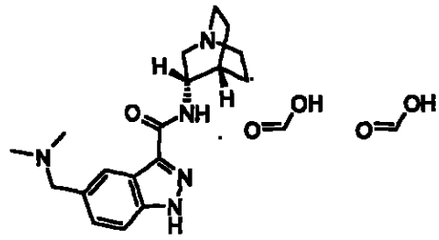
Prepared using Procedure C in 70% yield. LC/MS (EI) t_R 4.20, *m/z* 403/405 (M^++1).

Example 93: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



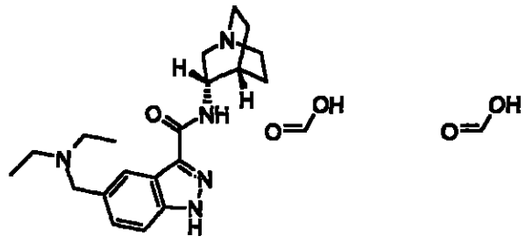
Prepared using Procedure C in 61% yield. LC/MS (EI) t_R 4.10, *m/z* 431/433 (M^++1).

Example 94: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(dimethylamino)methyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



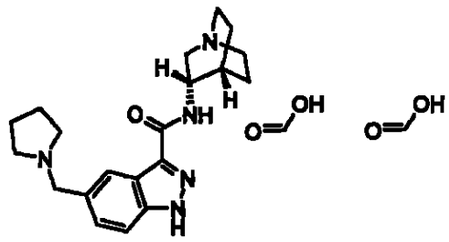
Prepared using Procedure C in 35% yield. LC/MS (EI) t_R 1.30, *m/z* 328 (M^++1).

Example 95: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(diethylamino)methyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



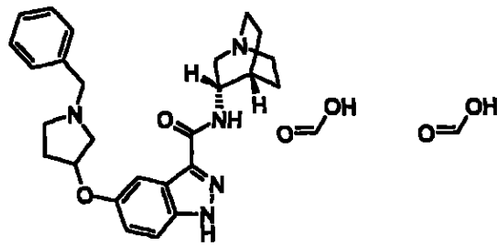
Prepared using Procedure C in 29% yield. LC/MS (EI) t_R 1.32, *m/z* 356 (M^++1).

Example 96: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



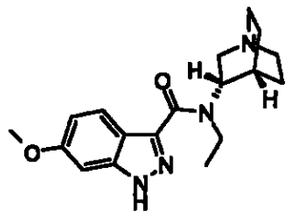
Prepared using Procedure C in 39% yield. LC/MS (EI) t_R 1.34, *m/z* 354 (M^++1).

Example 97: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)oxy]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



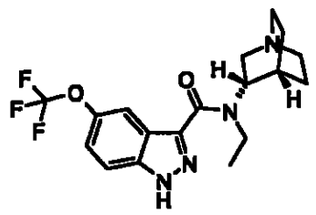
Prepared using Procedure C in 33% yield. LC/MS (EI) t_R 2.35, *m/z* 446 (M^++1).

Example 98: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-ethyl-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide.



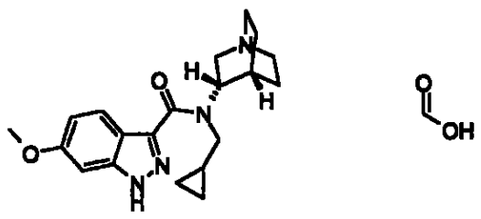
Prepared using Procedure C in 7% yield. LC/MS (EI) t_R 2.78, *m/z* 329 (M^++1).

Example 99: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-ethyl-5-trifluoromethoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide.



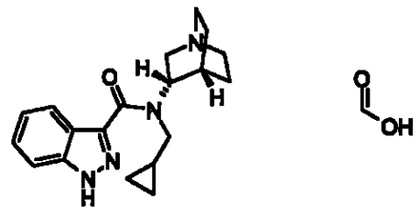
Prepared using Procedure C in 1% yield. LC/MS (EI) t_R 3.83, *m/z* 383 (M^++1).

Example 100: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-cyclopropylmethyl-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



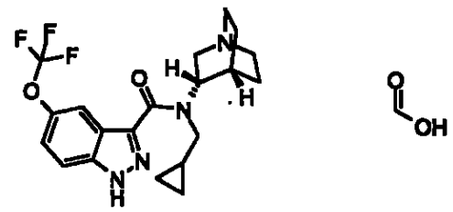
Prepared using Procedure C in 7% yield. LC/MS (EI) t_R 3.56, *m/z* 355 (M^++1).

Example 101: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-cyclopropylmethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



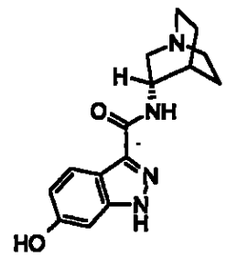
Prepared using Procedure C in 8% yield. LC/MS (EI) t_R 3.42, *m/z* 325 (M^++1).

Example 102: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-cyclopropylmethyl-5-trifluoromethoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



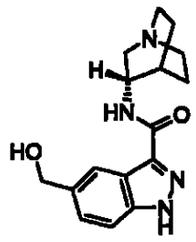
Prepared using Procedure C in 5% yield. LC/MS (EI) t_R 3.99, *m/z* 409 (M^++1).

Example 103: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(hydroxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



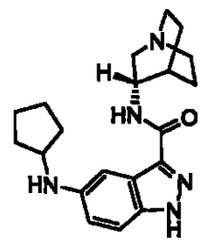
Prepared using Procedure C in 40% yield. LC/MS (EI) t_R 9.80 [95/5 to 5/95 water (0.1% formic acid)/acetonitrile (0.1% formic acid)], *m/z* 287 (M^++1).

Example 104: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(hydroxymethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared from Example 86 by sodium borohydride reduction in 12% yield. LC/MS (EI) t_R 1.99, *m/z* 301 (M^++1).

Example 105: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(cyclopentylamino)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure C. The acid was prepared from ethyl 5-nitro-1*H*-indazole-3-carboxylate via reduction, reductive amination, and saponification in 46% yield. LC/MS (EI) t_R 1.92, *m/z* 354 (M^++1).

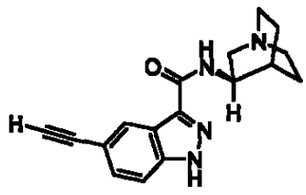
Procedure D.

Procedure D provides a method for the coupling between 3-aminoquinuclidine and carboxylic acids to form carboxamide derivatives.

The coupling reaction and purification was performed according to procedures A and C (indazoles, benzthiazoles) or according to procedure B (benzisothiazoles). The free base was dissolved in methanol (3.5 mL/mmol starting acid) and treated with 1N hydrochloric acid in ether (3.5 mL/mmol starting acid). The resulting suspension was diluted with ether (7 mL/mmol starting acid) and was maintained at room temperature for 2 h. The solids were collected by filtration, rinsed with ether, and dried, thus providing the hydrochloride salt in 40-60% yield.

The following compounds were prepared using this method:

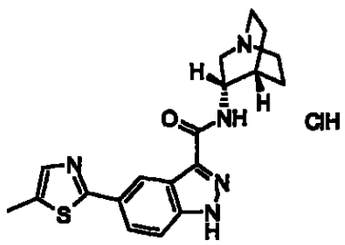
Example 106: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride.



ClH

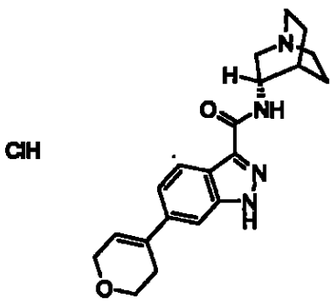
Prepared using Procedure D in 42% yield. ^{1}H NMR (500 MHz, Me_2SO-d_6) δ 14.02 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.89 (d, J = 7.0, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 1.0, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.73 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.61, *m/z* 295 (M^++1).

Example 107: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride.



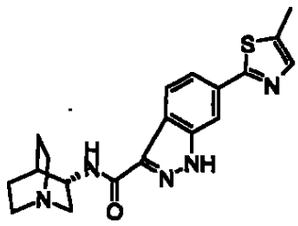
Prepared using Procedure D in 56% yield. LC/MS (EI) t_R 5.53, *m/z* 368 (M^++1).

Example 108: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride.



Prepared using Procedure D in 29% yield. LC/MS (EI) t_R 3.20, *m/z* 353 (M^++1).

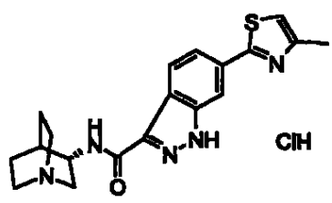
Example 109: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride.



ClH

Prepared using Procedure D. LC/MS (EI) t_R 13.28 [Analytical HPLC was performed on 4.6 mm x 250 mm YMC ODS-AQ S-5 120 m columns using a gradient of 05/95 to 95/05 acetonitrile (0.05% trifluoroacetic acid)/water (0.05% trifluoroacetic acid) over 35 min], *m/z* 368 (M^++1).

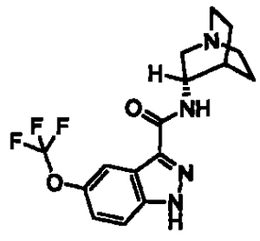
Example 110: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride.



ClH

Prepared using Procedure D in 57% yield. LC/MS (EI) t_R 14.00, *m/z* 367 (ES-Neg) (M^+).

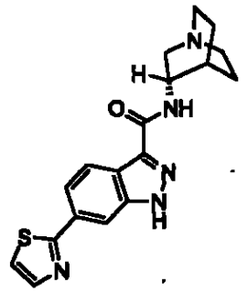
Example 111: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride.



ClH

Prepared using Procedure D in 60% yield. LC/MS (EI) t_R 5.13, *m/z* 355 (M^++1).

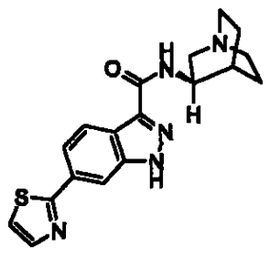
Example 112: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride.



ClH

Prepared using Procedure D in 68% yield. LC/MS (EI) t_R 2.58, *m/z* 354 (M^++1).

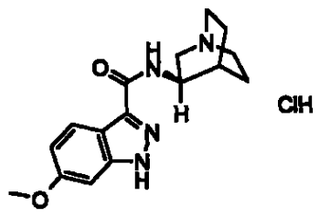
Example 113: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride.



ClH

Prepared using Procedure D in 38% yield. LC/MS (EI) t_R 2.58, *m/z* 354 (M^++1).

Example 114: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride.



Prepared using Procedure D in 68% yield. LC/MS (EI) t_R 2.53, *m/z* 301 (M^++1).

Procedure E

Procedure E provides a method for the formation of carboxamide derivatives from methyl 3-quinuclidinecarboxylic acid ester.

To a solution of the amine in toluene was added 1.0 M solution of trimethylaluminum in toluene (1.1 eq) at 0 °C. After 30 min, an additional 1.1 eq of trimethylaluminum was added followed by a solution of methyl 3-quinuclidinecarboxylic acid ester hydrochloride salt (1.1 eq) in dioxane (5 mL). The reaction mixture was heated at 70 °C for 10 h, allowed to cool to rt, and was poured onto a cold (0 °C), aqueous solution of sodium bicarbonate. The aqueous layer was extracted with 5% methanol in methylene chloride (2 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC.

Procedure F

Procedure F provides a method for the reduction of the carboxamide to form secondary amine derivatives.

To a solution of the amide (50 mg) in tetrahydrofuran (4 mL) was added lithium aluminum hydride (4.0 eq). The reaction mixture was heated at reflux for 4 h, was cooled to 0 °C, and was cautiously quenched with ethanol. The resultant slurry was poured onto ice water and extracted with 5% methanol in dichloromethane (3 x) and the combined organic layers were concentrated. The residue was purified by preparative HPLC.

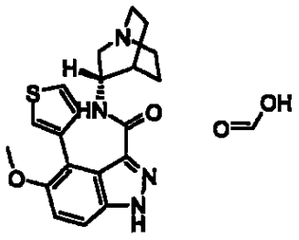
Procedure G.

Procedure G provides a method for the coupling between brominated and iodinated aminoquinuclidinecarboxamides and boronic acids to form aryl-substituted derivatives.

In a 5 mL microwave reaction vessel was added the bromide (0.286 mmol), the boronic acid (0.588 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0.0289 mmol), tri-*tert*-butylphosphine tetrafluoroborate (0.0579 mmol), and potassium carbonate (0.810 mmol). The vessel was evacuated, back-filled with argon gas, and the contents diluted with *N,N*-dimethylformamide (5.0 mL). The vessel was sealed and subjected to microwave irradiation at 200 °C for 600 s. The contents of the reaction were filtered through Celite (methanol wash) and loaded on a 5 g SCX column. The column was washed with methanol (50 mL) and the product was eluted with 2 M ammonia in methanol and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC, thus providing the product in 15-40% yield.

The following compounds were prepared using this method:

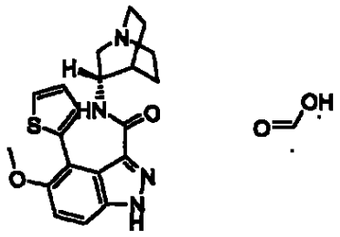
Example 115: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-4-(3-thienyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure G or C in 37% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.1, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.39 (d, J = 9.1, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.03 (m,

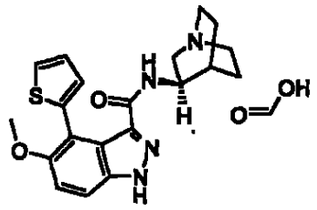
1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 5H), 2.81 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.79 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 2.60, *m/z* 383 (M^++1).

Example 116: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-4-(2-thienyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure G or C in 12% yield. LC/MS (EI) t_R 2.62, *m/z* 383 (M^++1).

Example 117: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-4-(2-thienyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure G or C in 16% yield. LC/MS (EI) t_R 2.37, *m/z* 383 (M^++1).

<u>Procedure H.</u>

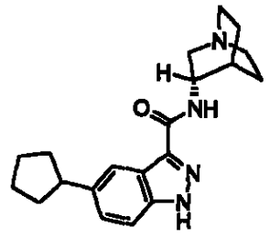
Procedure H provides a method for the coupling between brominated 3-aminoquinuclidinecarboxamides and Grignard reagents to form alkyl-substituted derivatives.

A 5 mL microwave reaction vessel was charged with bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (0.030 mmol, 0.1 eq) and the bromide (0.30 mmol). The vessel was evacuated and back-filled with argon gas. In a separate reaction vessel, solution of the Grignard (1.2 mmol, 4 eq) was added to a 0.5 M solution of zinc chloride (1.2 mmol, 4 eq) in tetrahydrofuran at rt. The suspension was maintained for 30 min and the entire contents were transferred to the reaction vessel via cannula. The vessel was sealed and subjected to microwave irradiation at 100 °C for 600 sec with a pre-stir time of 60 s. The reaction was quenched with acetic acid (0.5 mL), diluted with methanol, and was transferred to a SCX column. The column was washed with methanol (50 mL) and the product was eluted with 2 M ammonia in methanol (50 mL) and concentrated. The residue was purified by chromatography [90/10/1 *dichloromethane*/methanol/ammonium hydroxide or 1/1 to 0/1 ethyl acetate/(70/30/1 ethyl acetate/methanol/ammonium hydroxide)] or by preparative HPLC, thus providing the product in 20-50% yield.

The Grignard reagent of thiazole is commercially available. Alternatively, the aryllithium and the corresponding arylzinc reagent can be generated according to the procedure outlined by Reeder, M.R.; et. al. *Org. Proc. Res. Devel.* 2003, *7*, 696. The zinc reagents of oxazole, 1-methylimidazole, and related reagents were prepared according to this procedure.

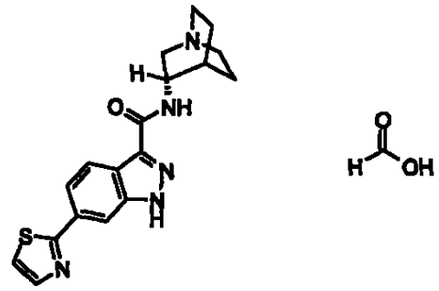
The following compounds were prepared using this method:

Example 118: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyclopentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide.



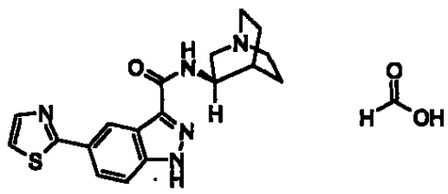
Prepared using Procedure H in 21% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.7, 1H), 7.36 (d, J = 8.7, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.0-2.8 (m, 4H), 2.2-2.0 (m, 3H), 2.0-1.5 (m, 10H). LC/MS (EI) t_R 5.11, *m/z* 339 (M^++1).

Example 119: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



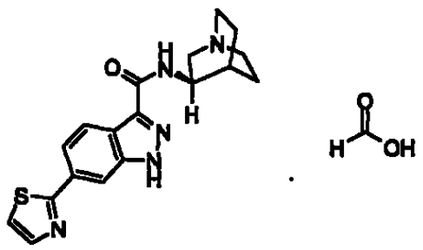
Prepared using Procedure H in 37% yield. LC/MS (EI) t_R 4.28, *m/z* 354 (M^++1).

Example 120: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



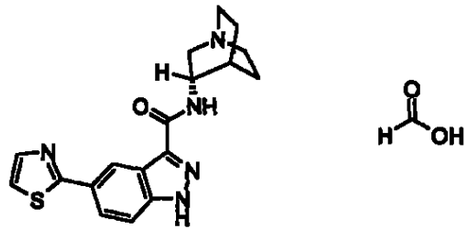
Prepared using Procedure H in 18% yield. LC/MS (EI) t_R 2.54, *m/z* 354 (M^++1).

Example 121: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



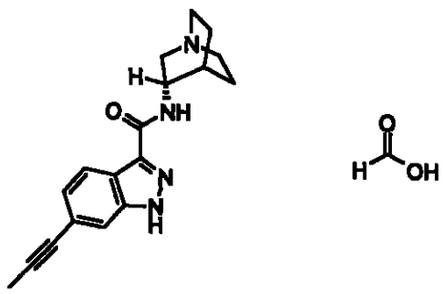
Prepared using Procedure H in 18% yield. LC/MS (EI) t_R 2.58, *m/z* 354 (M^++1).

Example 122: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



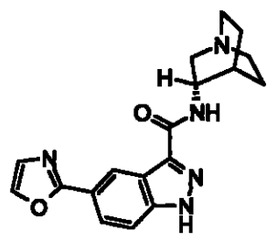
Prepared using Procedure H in 12% yield. LC/MS (EI) t_R 3.96, *m/z* 354 (M^++1).

Example 123: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(prop-1-yn-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



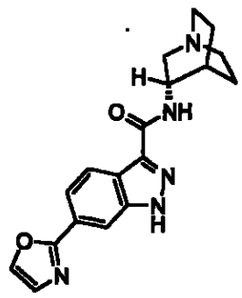
Prepared using Procedure H in 24% yield. LC/MS (EI) t_R 4.97, *m/z* 309 (M^++1).

Example 124: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



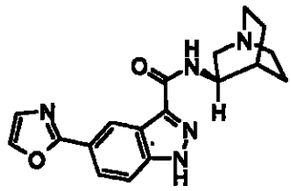
Prepared using Procedure H in 71% yield. LC/MS (EI) t_R 2.58, *m/z* 338 (M^++1).

Example 125: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



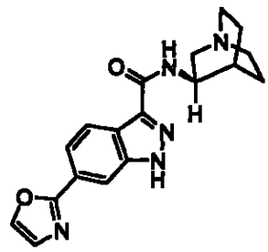
Prepared using Procedure H in 85% yield. LC/MS (EI) t_R 2.61, *m/z* 338 (M^++1).

Example 126: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



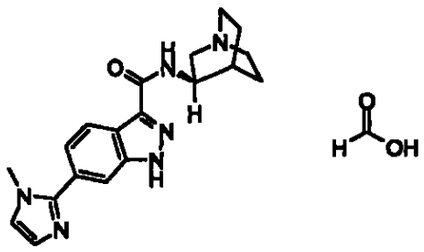
Prepared using Procedure H in 55% yield. LC/MS (EI) t_R 3.12, *m/z* 338 (M^++1).

Example 127: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



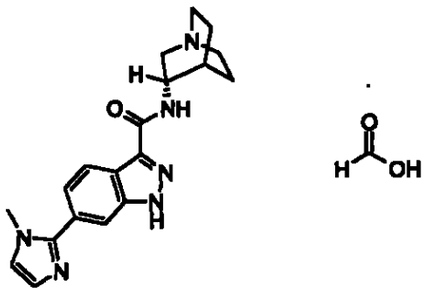
Prepared using Procedure H in 72% yield. LC/MS (EI) t_R 2.64, *m/z* 338 (M^++1).

Example 128: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure H in 11% yield. LC/MS (EI) t_R 1.21, *m/z* 351 (M^++1).

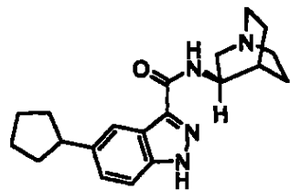
Example 129: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure H in 18% yield. LC/MS (EI) t_R 1.23, *m/z* 351 (M^++1).

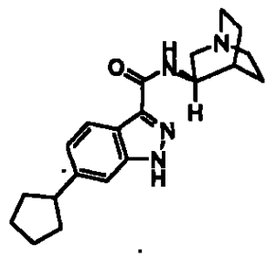
Example 130: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyclopentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide.

175



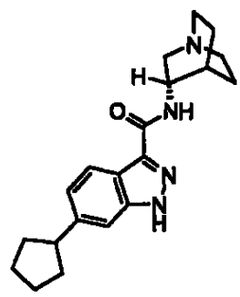
Prepared using Procedure H in 25% yield. LC/MS (EI) t_R 5.27, *m/z* 339 (M^++1).

Example 131: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclopentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide.



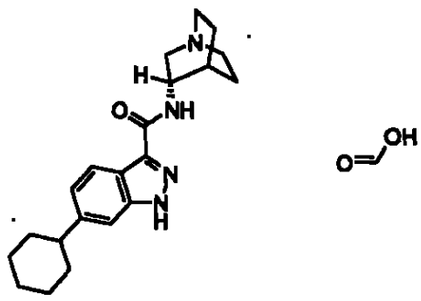
Prepared using Procedure H in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 5.11, *m/z* 339 (M^++1).

Example 132: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclopentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide.



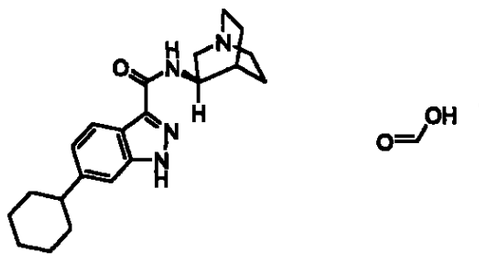
Prepared using Procedure H in 38% yield. LC/MS (EI) t_R 5.10, *m/z* 339 (M^++1).

Example 133: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclohexyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



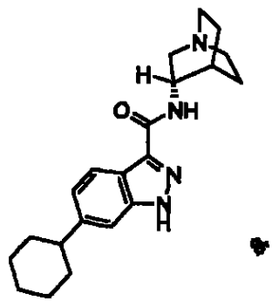
Prepared using Procedure H in 11% yield. LC/MS (EI) t_R 5.37, *m/z* 353 (M^++1).

Example 134: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclohexyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



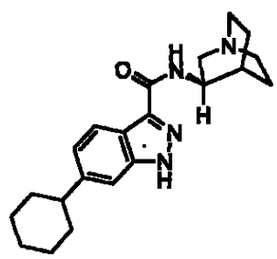
Prepared using Procedure H in 12% yield. LC/MS (EI) t_R 5.33, *m/z* 353 (M^++1).

Example 135: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclohexyl-1*H*-indazole-3-carboxamide.



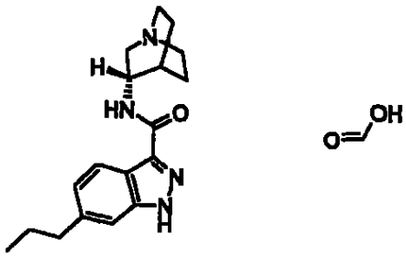
Prepared using Procedure H in 32% yield. LC/MS (EI) t_R 5.37, *m/z* 353 (M^++1).

Example 136: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclohexyl-1*H*-indazole-3-carboxamide.



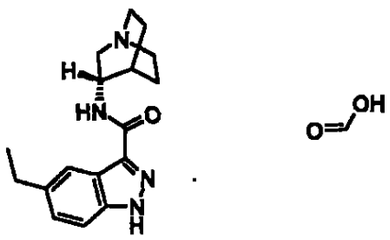
Prepared using Procedure H in 10% yield. LC/MS (EI) t_R 5.39, *m/z* 353 (M^++1).

Example 137: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(propyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



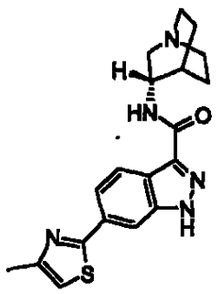
Prepared using Procedure H in 6% yield. LC/MS (EI) t_R 4.84, *m/z* 315 (M^++1).

Example 138: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(ethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



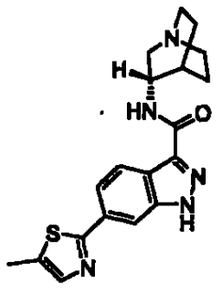
Prepared using Procedure H in 19% yield. LC/MS (EI) t_R 4.48, *m/z* 299 (M^++1).

Example 139: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



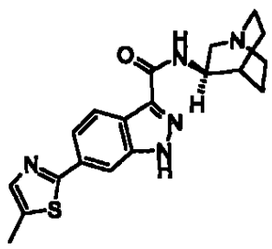
Prepared using Procedure H in 43% yield. LC/MS (EI) t_R 4.98, *m/z* 368 (M^++1).

Example 140: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



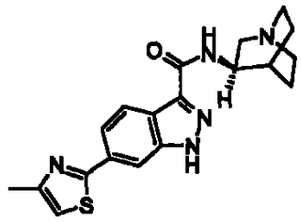
Prepared using Procedure H in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 4.96, *m/z* 368 (M^++1).

Example 141: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



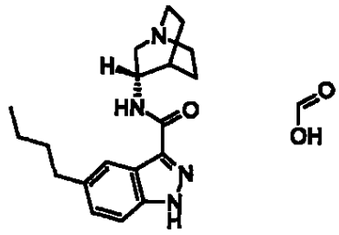
Prepared using Procedure H in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 5.01, *m/z* 368 (M^++1).

Example 142: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



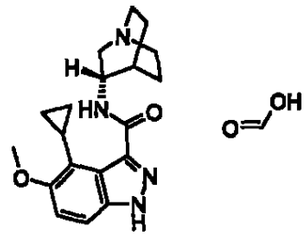
Prepared using Procedure H in 56% yield. LC/MS (EI) t_R 4.59, *m/z* 368 (M^++1).

Example 143: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(butyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



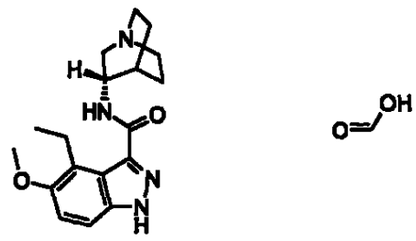
Prepared using Procedure H in 15% yield. LC/MS (EI) t_R 5.41, *m/z* 327 (M^++1).

Example 144: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-cyclopropyl-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



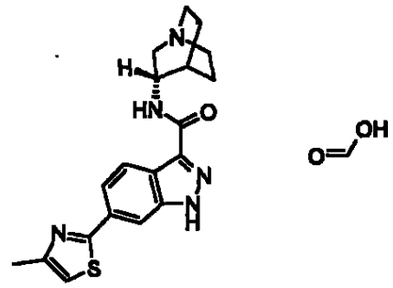
Prepared using Procedure H in 20% yield. LC/MS (EI) t_R 2.73, *m/z* 341 (M^++1).

Example 145: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-ethyl-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



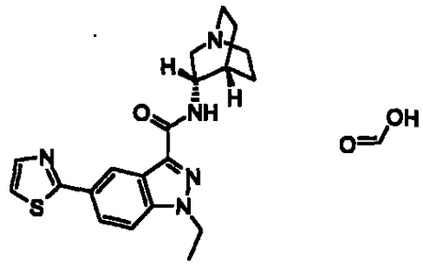
Prepared using Procedure H in 10% yield. LC/MS (EI) t_R 2.42, *m/z* 329 (M^++1).

Example 146: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



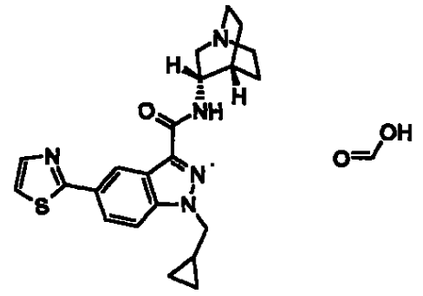
Prepared using Procedure H in 24% yield. LC/MS (EI) t_R 4.98, *m/z* 368 (M^++1).

Example 147: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-ethyl-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure H in 61% yield. LC/MS (EI) t_R 3.63, *m/z* 382 (M^++1).

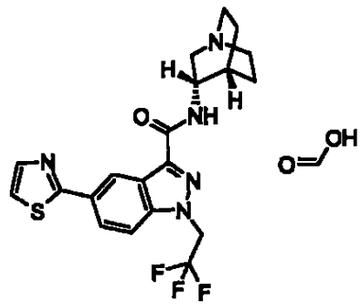
Example 148: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-cyclopropylmethyl-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure H in 10% yield. LC/MS (EI) t_R 3.97, *m/z* 408 (M^++1).

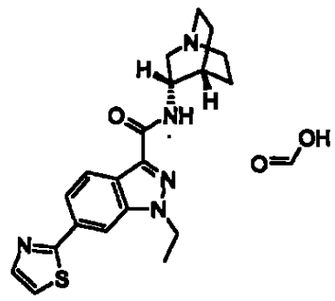
Example 149: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.

193



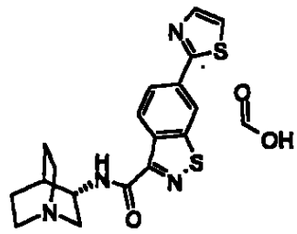
Prepared using Procedure H in 18% yield. LC/MS (EI) t_R 3.87, *m/z* 436 (M^++1).

Example 150: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-ethyl-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



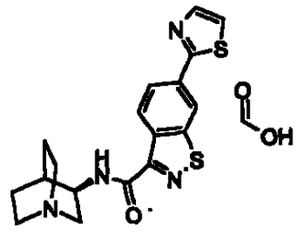
Prepared using Procedure H in 32% yield. LC/MS (EI) t_R 3.67, *m/z* 382 (M^++1).

Example 151: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



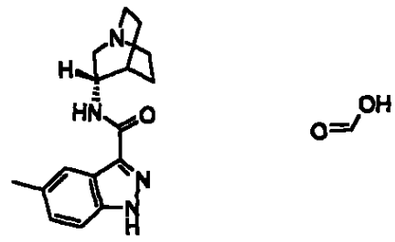
Prepared using Procedure H in 16% yield. LC/MS (EI) t_R 5.20, *m/z* 371 (M^++1).

Example 152: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure H in 36% yield. LC/MS (EI) t_R 5.16, *m/z* 371 (M^++1).

Example 153: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(methyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure H or C in 13% yield. LC/MS (EI) t_R 3.18, *m/z* 285 (M^++1).

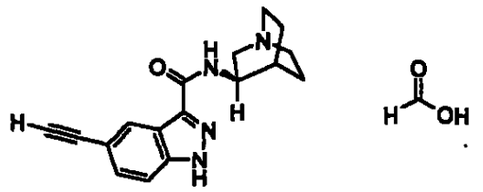
Procedure I.

Procedure I provides a method for the coupling between brominated 3-aminoquinuclidinecarboxamides and acetylenes to form alkynyl-substituted derivatives.

A 5 mL microwave reaction vessel was charged with bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (0.0597 mmol, 0.1 eq), copper (I) iodide (0.0719 mmol, 0.12 eq.), triphenylphosphine (0.124 mmol, 0.2 eq.), and the bromide (0.578 mmol). The vessel was evacuated and back-filled with argon gas. The alkyne (0.71 mmol, 1.2 eq), diethylamine (3.5 mL), and *N,N*-dimethylformamide (1.5 mL) were added and the vessel was sealed and subjected to microwave irradiation at 120 °C for 1500 sec. The reaction was reduced under vacuum to ~1.5 mL and was transferred to a SCX column. The column was washed with methanol (50 mL) and the product was eluted with 2 M ammonia in methanol (50 mL) and concentrated. The residue was purified by chromatography [1/1 to 0/1 ethyl acetate/(70/30/1 ethyl acetate/methanol/ammonium hydroxide)] to provide the silylacetylene in 90-95% yield. The silane was dissolved in tetrahydrofuran (2.5 mL) and was treated with tetrabutylammonium fluoride (0.6 mL of a 1 M solution in tetrahydrofuran). The reaction mixture was maintained for 11 h and was transferred to a SCX column. The column was washed with methanol (50 mL) and the product was eluted with 2 M ammonia in methanol (50 mL) and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC, thus providing the product in 40-60% yield.

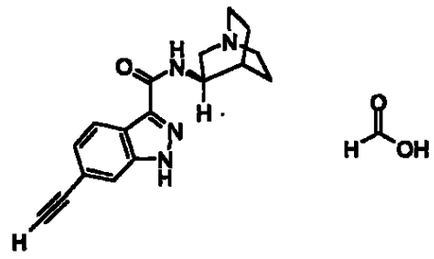
The following compounds were prepared using this method:

Example 154: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



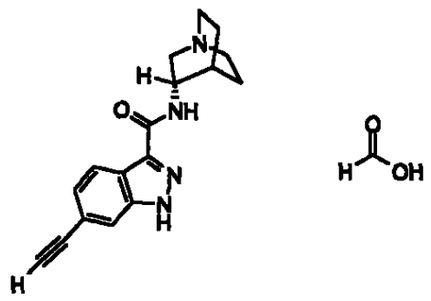
Prepared using Procedure I in 36% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.7, 1H), 7.49 (dd, J = 8.7, 1.4, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.31 (m, 5H), 2.38 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.93 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.61, *m/z* 295 (M^++1).

Example 155: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



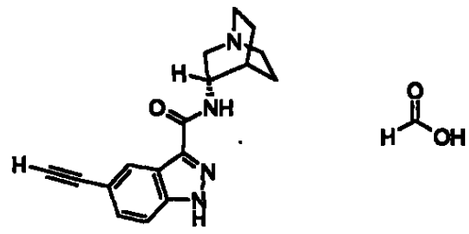
Prepared using Procedure I in 40% yield. LC/MS (EI) t_R 2.73, *m/z* 295 (M^++1).

Example 156: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



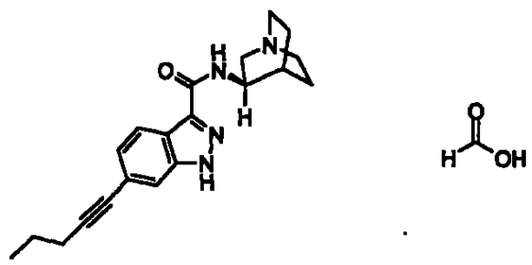
Prepared using Procedure I in 29% yield. LC/MS (EI) t_R 2.73, *m/z* 295 (M^++1).

Example 157: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



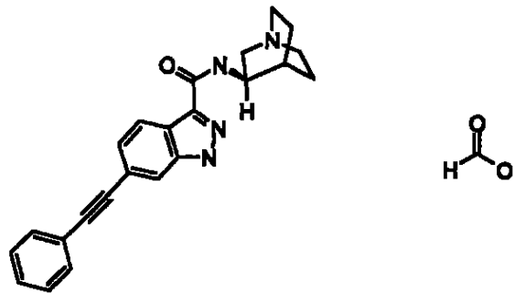
Prepared using Procedure I in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 2.63, *m/z* 295 (M^++1).

Example 158: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(pent-1-yn-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



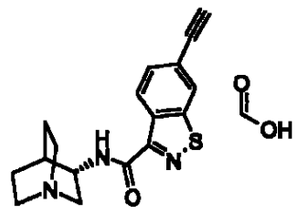
Prepared using Procedure I in 37% yield. LC/MS (EI) t_R 5.28, *m/z* 337 (M^++1).

Example 159: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(phenylethynyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



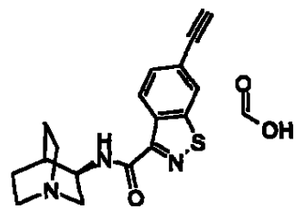
Prepared using Procedure I in 36% yield. LC/MS (EI) t_R 5.46, *m/z* 371 (M^++1).

Example 160: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure I in 9% yield. LC/MS (EI) t_R 4.24, *m/z* 312 (M^++1).

Example 161: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure I in 5% yield. LC/MS (EI) t_R 5.22, *m/z* 312 (M^++1).

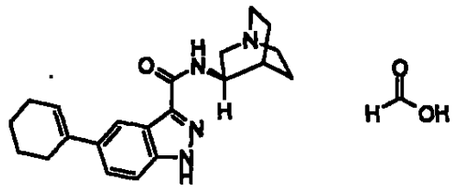
Procedure J.

Procedure J provides a method for the coupling between brominated 3-aminoquinuclidinecarboxamides and cyclic alkenes to form cycloalkenyl-substituted derivatives.

A 5 mL microwave reaction vessel was charged with palladium (II) acetate (0.012 mmol, 0.04 eq), tri-*o*-tolylphosphine (0.030 mmol, 0.1 eq.), and the bromide (0.358 mmol). The vessel was evacuated and back-filled with argon gas.. The alkene (0.30 mmol), diisopropylethylamine (63 μL), and *N,N*-dimethylformamide (2.8 mL) were added and the vessel was sealed and subjected to microwave irradiation at 220 °C for 300 sec. The reaction was transferred to a SCX column and the column was washed with methanol (50 mL). The product was eluted with 2 M ammonia in methanol (50 mL) and concentrated. The residue was purified by chromatography [1/1 to 0/1 ethyl acetate/(70/30/1 ethyl acetate/methanol/ammonium hydroxide)] and was further purified by preparative HPLC, thus providing the product in 7-40% yield.

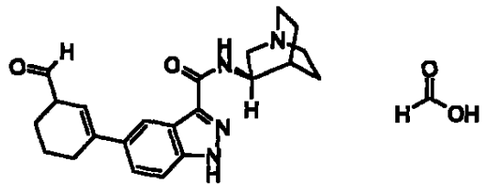
The following compounds were prepared using this method:

Example 162: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(cyclohex-1-en-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure J in 7% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.7, 1H), 7.37 (dd, J = 8.7, 1.6, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.35 (m, 5H), 2.38 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.93 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 5.14, *m/z* 351 (M^++1).

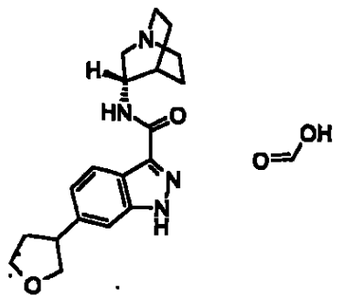
Example 163: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-formylcyclohex-1-en-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure J in 1% yield. LC/MS (EI) t_R 4.91, *m/z* 379 (M^++1).

Example 164: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(tetrahydrofuran-3-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.

191



Prepared using Procedure J followed by hydrogenation in 2% yield. LC/MS (EI) t_R 3.59, *m/z* 341 (M^++1).

Procedure K.

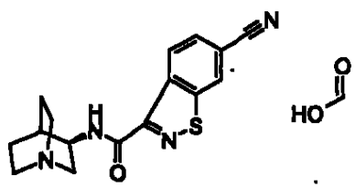
Procedure K provides a method for the coupling between brominated 3-aminoquinuclidinecarboxamides and nickel (II) cyanide to form cyano-substituted derivatives.

A 5 mL microwave reaction vessel was charged with nickel (II) cyanide (3.11 mmol, 5.4 eq) and the bromide (0.578 mmol). The vessel was evacuated, back-filled with argon gas, and diluted with *N*-methylpyrrolidinone (5.0 mL). The vessel was sealed and subjected to microwave irradiation at 200 °C for 2400 sec. The reaction was transferred to a SCX column and the column was washed with methanol (50 mL). The product was eluted with 2 M ammonia in methanol (50 mL) and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC, thus providing the product in 10-40% yield.

Literature Reference: Arvella, R.K.; Leadbeater, N.E. *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 9122.

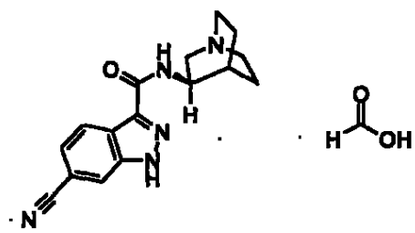
The following compounds were prepared using this method:

Example 165: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



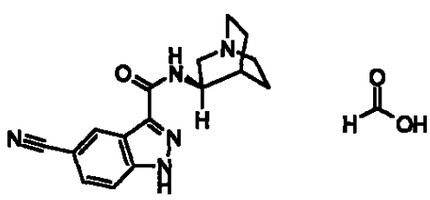
Prepared using Procedure K in 41% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.94 (d, J = 8.5, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.53-3.31 (m, 5H), 2.42 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 3.68, *m/z* 313 (M^++1).

Example 166: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



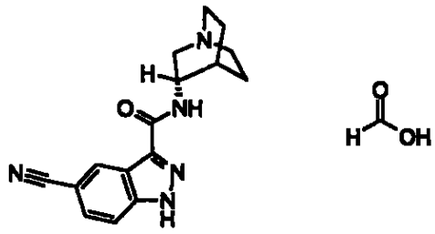
Prepared using Procedure K in 39% yield. LC/MS (EI) t_R 2.59, *m/z* 296 (M^++1).

Example 167: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyano-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



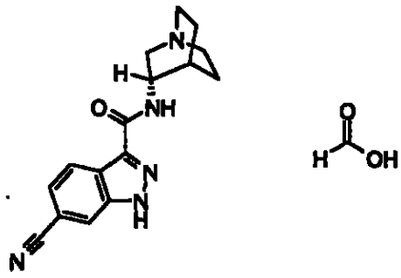
Prepared using Procedure K in 52% yield. LC/MS (EI) t_R 2.55, *m/z* 296 (M^++1).

Example 168: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyano-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



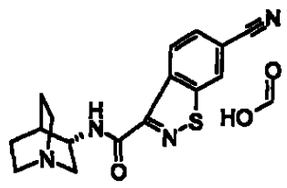
Prepared using Procedure K in 18% yield. LC/MS (EI) t_R 2.47, *m/z* 296 (M^++1).

Example 169: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



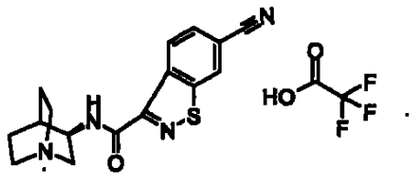
Prepared using Procedure K in 42% yield. LC/MS (EI) t_R 2.47, *m/z* 296 (M^++1).

Example 170: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



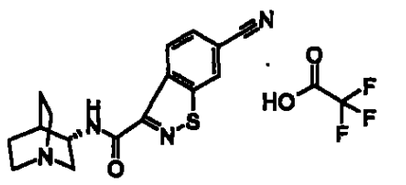
Prepared using Procedure K in 48% yield. LC/MS (EI) t_R 2.99, *m/z* 313 (M^++1).

Example 171: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydrotrifluoroacetate.



Prepared using Procedure K in 41% yield. LC/MS (EI) t_R 3.68, *m/z* 313 (M^++1).

Example 172: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydrotrifluoroacetate.



Prepared using Procedure K in 48% yield. LC/MS (EI) t_R 2.99, *m/z* 313 (M^++1).

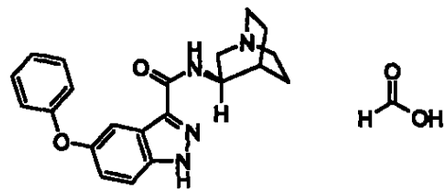
Procedure L.

Procedure L provides a method for the coupling between brominated 3-aminoquinuclidinecarboxamides and phenols to form biaryl ether derivatives.

A 2.5 mL microwave reaction vessel was charged with copper (II) triflate (0.144 mmol, 0.5 eq.), cesium carbonate (0.565 mmol, 2 eq.), benzoic acid (0.402 mmol, 1.4 eq.), and the bromide (0.284 mmol). The vessel was evacuated and back-filled with argon gas. A 0.5 M solution of the phenol in *N,N*-dimethylformamide (1.2 mL, 0.60 mmol, 2.1 eq), and *N,N*-dimethylformamide (1.3 mL) were added and the vessel was sealed and subjected to microwave irradiation at 200 °C for 2400 sec. The reaction mixture was transferred to a SCX column and the column was washed with methanol (50 mL). The product was eluted with 2 M ammonia in methanol (50 mL) and concentrated. The residue was purified by chromatography [1/1 to 0/1 ethyl acetate/(70/30/1 ethyl acetate/methanol/ammonium hydroxide)] and was further purified by preparative HPLC, thus providing the product in 10-40% yield.

The following compounds were prepared using this method:

Example 173: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-phenoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure L in 2% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.8, 1H), 7.63 (d, J = 9.0, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 7.5, 2H), 7.23 (dd, J = 9.0. 2.3, 1H), 7.12 (t, J = 7.4, 2H), 7.01 (d, J = 8.8, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.35 (m, 5H), 2.38 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.93 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 5.02, *m/z* 363 (M^++1).

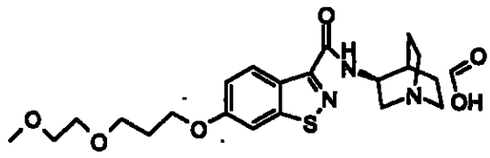
<u>Procedure M.</u>

Procedure M provides a method for the coupling between aniline or phenol bearing aminoquinuclidinecarboxamides and alkylating agents to form secondary aniline- or ether-substituted derivatives.

To a solution of *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-hydroxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide (0.400 mol) in *N*,*N*-dimethylformamide (6 mL) was added potassium carbonate (2.00 mol) and cyclopropylmethyl bromide (0.47 mmol). The reaction was maintained for 16 h and the solvent was removed in vacuo. The residue was extracted with 10/1 dichloromethane/methanol (3 x) and the combined extracts were concentrated. The residue was purified by preparative HPLC using an 8 min gradient of 95/5 to 20/80 water (0.1% formic acid)/acetonitrile (0.1% formic acid), thus providing the product in 32% yield.

The following compounds were prepared by this method:

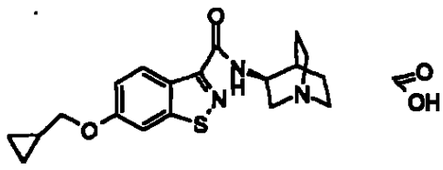
Example 174: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(2-methoxyethoxy)propoxy]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure M in 30% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.55 (d, J = 9.0, 1H), 8.38 (broad, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (d, J = 9.0, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.95 (t, J = 9.0, 1H), 3.70-3.45 (m, 11H), 3.31 (s , 3H), 2.40 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.30 (t, J = 6.0, 2H). LC/MS (EI) t_R 2.88, *m/z* 420 (M^++1).

Example 175: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(cyclopropylmethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.

197



Prepared using Procedure M in 32% yield. LC/MS (EI) t_R 3.48, *m/z* 358 (M^++1).

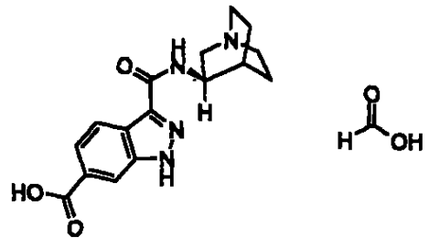
Procedure N.

Procedure N provides a method for the hydrolysis of nitrile-substituted 3-aminoquinuclidinecarboxamides to form carboxyl-substituted derivatives.

A 2.5 mL microwave reaction vessel was charged with the nitrile (0.195 mmol), water (2.0 mL), and 2 N sodium hydroxide (0.5 mL). The vessel was sealed and subjected to microwave irradiation at 200 °C for 1800 sec. The reaction was acidified with acetic acid (~1.5 mL) and was transferred to a SCX column. The column was washed with methanol (50 mL) and the product was eluted with 2 M ammonia in methanol (50 mL) and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC, thus providing the product in 5-30% yield.

The following compounds were prepared using this method:

Example 176: 3-{[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazole-6-carboxylic acid hydroformate.



198

Prepared using Procedure N in 3% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.6, 1H), 7.89 (dd, J = 8.6, 1.2, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.37 (m, 5H), 2.39 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.94 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.37, *m/z* 315 (M^++1).

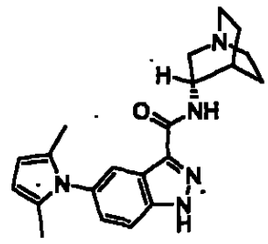
Procedure O.

Procedure O provides a method for the coupling between brominated 3-aminoquinuclidinecarboxamides and amines to form amino-substituted derivatives.

In a 5 mL microwave reaction vessel was added the bromide (133 mg, 0.37 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (34 mg, 0.04 mmol), cesium bicarbonate (213 mg, 1.1 mmol), and (2'-dicyclohexylphosphanylbiphenyl-2-yl)dimethylamine (30 mg, 0.07 mmol). The vial was then evacuated and back-filled with argon gas. The mixture of solids was then diluted with the amine (0.7 mL), dioxane (1 mL), and triethylamine (0.5 mL) and the reaction vessel was sealed. The reaction mixture was subjected to microwave irradiation at 120 °C for 1800 s. The reaction mixture was filtered through a plug of Celite and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography (90/10/1 dichloromethane/methanol/ammonium hydroxide), thus providing the product in 34% yield as a colorless solid.

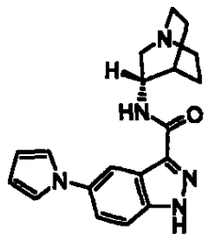
The following compounds were prepared using this method:

Example 177: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



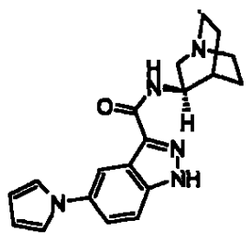
Prepared using Procedure O in 13% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ d 8.09 (dd, J = 1.9, 0.7, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 0.7, 1H), 7.41 (dd, J = 8.8, 1.9, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.0-2.8 (m, 4H), 2.06 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.79 (m, 2H), 1.55 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 5.00, *m/z* 364 (M^++1).

Example 178: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1*H*-pyrrol-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure O in 7% yield. LC/MS (EI) t_R 4.94, *m/z* 336 (M^++1).

Example 179: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1*H*-pyrrol-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure O in 26% yield. LC/MS (EI) t_R 4.79, *m/z* 336 (M^++1).

Procedure P.

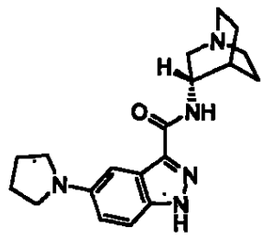
Procedure P provides a method for the coupling between brominated 3-aminoquinuclidinecarboxamides and cyclic, secondary amines to form amino-substituted derivatives.

A 2.5 mL microwave reaction vessel was charged with tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (0.060 mmol, 0.1 eq), [2'-(dimethylamino)biphenyl-2-yl]dicyclohexylphosphine (0.060 mmol, 0.1 eq), and the bromide (0.550 mmol). The vessel was evacuated and back-filled with argon gas. The amine (0.66 mmol, 1.2 eq) and a 1 M solution of lithium hexamethyldisilazide in tetrahydrofuran (1.7 mmol, 3 eq) were added and the vessel was sealed and heated at 65 °C for 15 h. The reaction was transferred to a SCX column and the column was washed with methanol (50 mL). The product was eluted with 2 M ammonia in methanol (50 mL) and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC, thus providing the product in 30-50% yield.

Literature reference: Harris, M.C.; Huang, X.; Buchwald, S.L.. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2885.

The following compounds were prepared using this method:

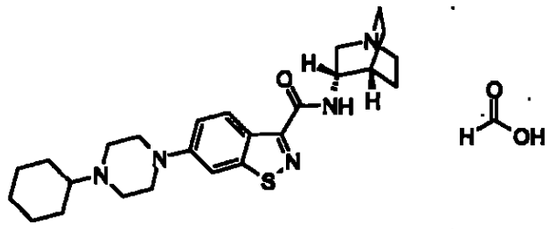
Example 180: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-pyrrolidin-1-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure P in 24% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.43 (d, J = 9.1, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.98 (d, J = 9.1, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.5-3.2 (m, 5H), 3.15 (m, 1H), 3.0-2.8

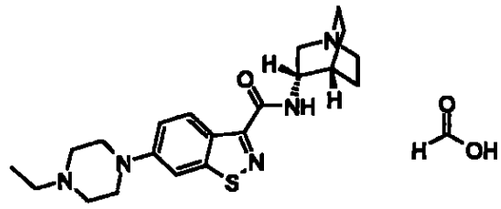
(m, 4H), 2.2-2.0 (m, 6H), 1.79 (m, 2H), 1.55 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.53, *m/z* 340 (M^++1).

Example 181: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



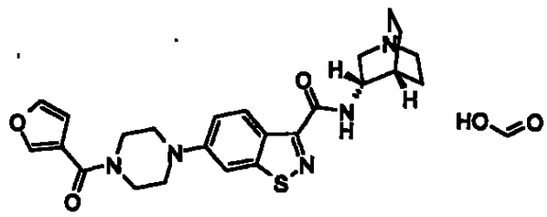
Prepared using Procedure P in 52% yield. LC/MS (EI) t_R 2.40, *m/z* 454 (M^++1).

Example 182: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



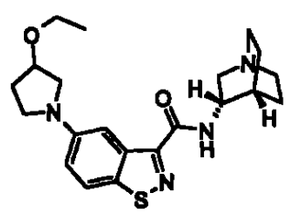
Prepared using Procedure P in 51% yield. LC/MS (EI) t_R 1.57, *m/z* 400 (M^++1).

Example 183: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[4-(3-furoyl)piperazin-1-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



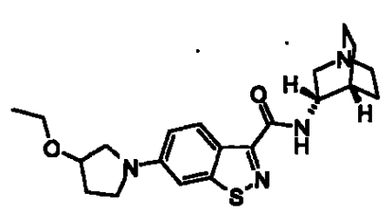
Prepared using Procedure P in 50% yield. LC/MS (EI) t_R 4.61, *m/z* 466 (M^++1).

Example 184: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-ethoxypyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



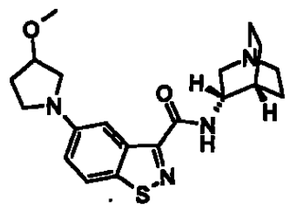
Prepared using Procedure P in 58% yield. LC/MS (EI) t_R 3.87, *m/z* 401 (M^++1).

Example 185: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-ethoxypyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



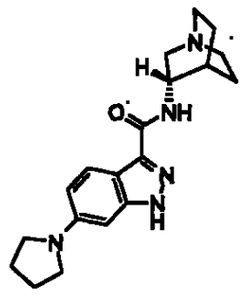
Prepared using Procedure P in 41% yield. LC/MS (EI) t_R 3.67, *m/z* 401 (M^++1).

Example 186: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



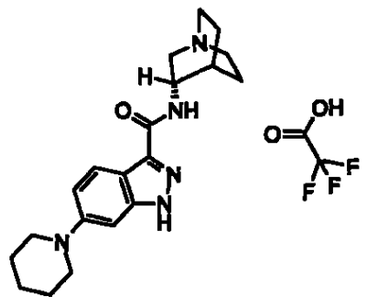
Prepared using Procedure P in 19% yield. LC/MS (EI) t_R 3.63, *m/z* 387 (M^++1).

Example 187: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-pyrrolidin-1-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide.



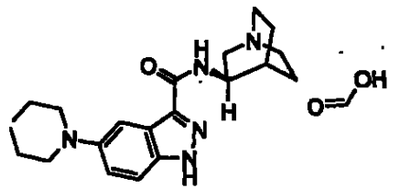
Prepared using Procedure P in 24% yield. LC/MS (EI) t_R 4.63, *m/z* 340 (M^++1).

Example 188: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-piperidin-1-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrotrifluoroacetate.



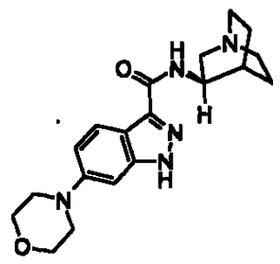
Prepared using Procedure P in 51% yield. LC/MS (EI) t_R 1.88, *m/z* 354 (M^++1).

Example 189: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-piperidin-1-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



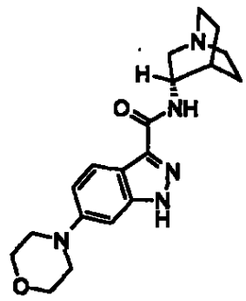
Prepared using Procedure P in 26% yield. LC/MS (EI) t_R 1.60, *m/z* 354 (M^++1).

Example 190: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-morpholin-4-yl-1*H*-indazole-3-carboxamide.



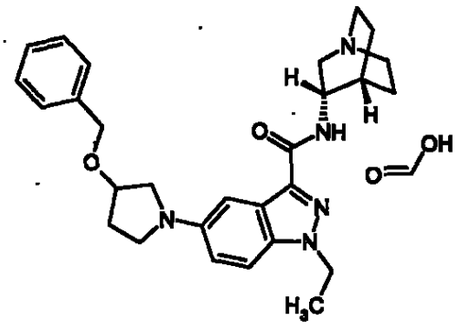
Prepared using Procedure P in 25% yield. LC/MS (EI) t_R 2.60, *m/z* 356 (M^++1).

Example 191: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(morpholin-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



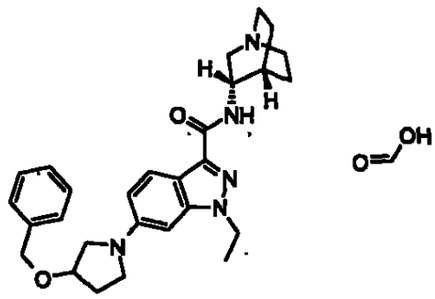
Prepared using Procedure P in 16% yield. LC/MS (EI) t_R 2.42, *m/z* 356 (M^++1).

Example 192: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1-ethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



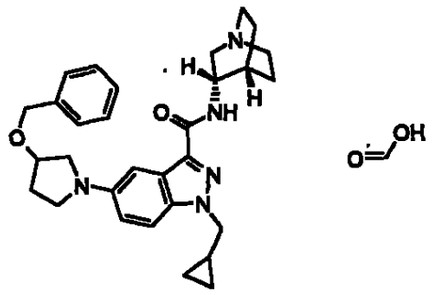
Prepared using Procedure P in 24% yield. LC/MS (EI) t_R 4.53, *m/z* 474 (M^++1).

Example 193: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1-ethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide.hydroformate.



Prepared using Procedure P in 48% yield. LC/MS (EI) t_R 4.55 min, *m/z* 474 (M^++1).

Example 194: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure P in 51% yield. LC/MS (EI) t_R 4.67 min, *m/z* 500 (M^++1).

Procedure Q

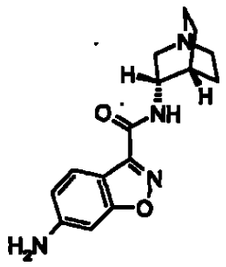
Procedure Q provides a method for the coupling between brominated aminoquinuclidinecarboxamides and benzophenone imine to form aniline derivatives.

The mixture of *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-bromo-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide (6.30 mmol), palladium acetate (1.00 mmol), and 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (Xantphos) (0.700 mmol) was evacuated and back-fill

with Ar gas. The solids were diluted with tetrahydrofuran (150 mL) and treated with cesium carbonate (7.00 mmol) and benzophenone imine (6.80 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 16 h. The reaction mixture was concentrated and redissolved in a mixture of tetrahydrofuran (90 mL) and 3 N hydrochloric acid (30 mL). The reaction mixture was maintained for 2 h and was concentrated. The residue was purified by chromatography using a mixture of 70/30/1 ethyl acetate/methanol/ /ammonium hydroxide, thus providing the aniline in 79% yield. The aniline was used directly in subsequent reactions.

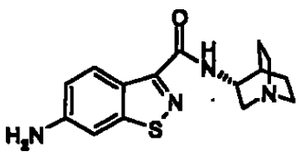
The following compounds were prepared by this method:

Example 195: 6-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide.



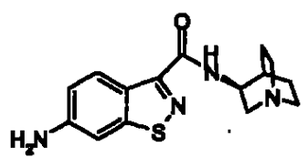
Prepared using Procedure Q in 72% yield. LC/MS (EI) t_R 2.44, *m/z* 287 (M^++1).

Example 196: 6-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



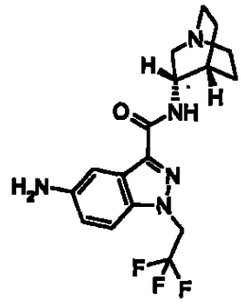
Prepared using Procedure Q in 69% yield. LC/MS (EI) t_R 2.86, *m/z* 303 (M^++1).

Example 197: 6-Amino-*N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



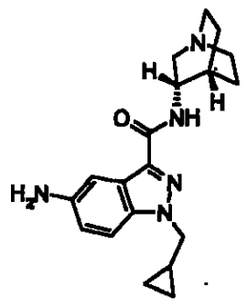
Prepared using Procedure Q in 73% yield. LC/MS (EI) t_R 2.84, *m/z* 303 (M^++1).

Example 198: 5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



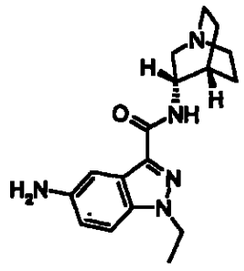
Prepared using Procedure Q in 64% yield. LC/MS (EI) t_R 1.43, *m/z* 368 (M^++1).

Example 199: 5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



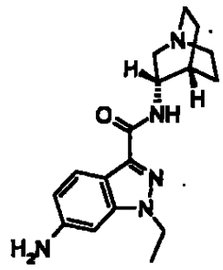
Prepared using Procedure Q in 67% yield. *LC/MS* (EI) t_R 1.43, *m/z* 340 (M^++1).

Example 200: 5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(ethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure Q in 68% yield. *LC/MS* (EI) t_R 1.34, *m/z* 314 (M^++1).

Example 201: 6-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(ethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure Q in 61% yield. LC/MS (EI) t_R 1.36, *m/z* 314 (M^++1).

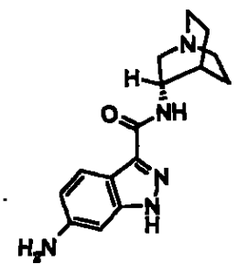
Procedure R

Procedure R provides a method for the reduction of nitro aminoquinuclidinecarboxamides to form aniline derivatives.

A mixture of the nitro compound (1.06 mmol) and 10% palladium on carbon (100 mg) in a Parr shaker bottle was diluted with methanol (100 mL). The reaction vessel was pressurized to 30 psi with hydrogen gas and was maintained for 3 h. The reaction was evacuated, back-filled with nitrogen gas, and the catalyst removed by filtration through Celite. The organic layer was concentrated to provide the amine product (91%). The aniline was used directly in subsequent reactions.

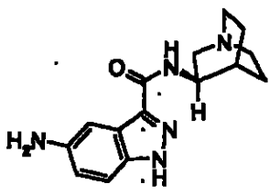
The following compounds were prepared by this method:

Example 202: 6-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide.



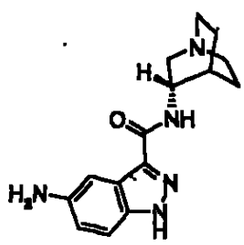
Prepared using Procedure R in 4% yield. LC/MS (EI) t_R 1.85, *m/z* 386 (M^++1).

Example 203: 5-Amino-*N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide.



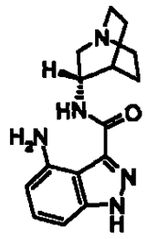
Prepared using Procedure R in 91% yield. LC/MS (EI) t_R 1.36, *m/z* 286 (M^++1).

Example 204: 5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide.



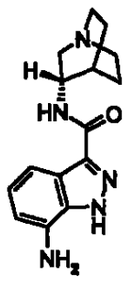
Prepared using Procedure R in 95% yield. LC/MS (EI) t_R 1.30, *m/z* 286 (M^++1).

Example 205: 4-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared from Example 87 using Procedure R in 97% yield. LC/MS (EI) t_R 2.53, *m/z* 286 (M^++1).

Example 206: 7-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared from the corresponding 6-bromo-7-nitro analog using Procedure R in 11% yield. LC/MS (EI) t_R 1.79, *m/z* 286 (M^++1).

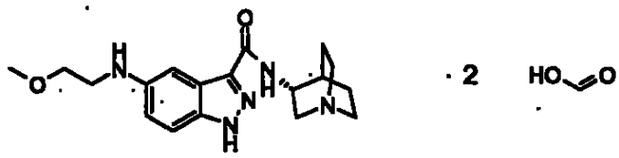
Procedure S.

Procedure S provides a method for the coupling between 3-aminoquinuclidine and carboxaldehydes to form secondary amine derivatives.

The suspension of 1H-indazole-4-carboxaldehyde (100 mg), 3-aminoquinuclidine dihydrochloride salt (1.0 eq), and 4 Å molecular sieves in dioxane (4 mL) was heated at reflux for 4 h. The reaction mixture was allowed to cool to rt and was treated with sodium triacetoxyborohydride (3 eq). The reaction mixture was maintained at rt for 2 h and was poured into water, extracted with 5% methanol in dichloromethane (2 x 30 mL), and the combined extracts were concentrated. The residue was purified by preparative HPLC.

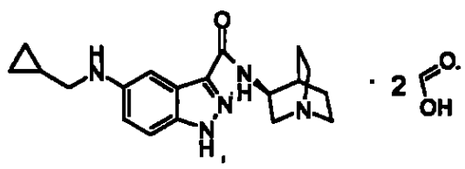
The following compounds were prepared using this method:

Example 207: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(2-methoxyethyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



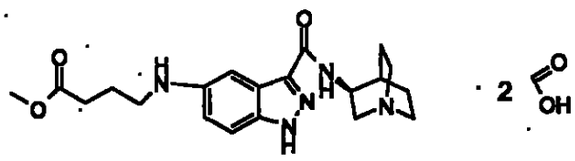
Prepared using Procedure S in 48% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.42 (d, J = 9.0, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.0 (d, J = 9.0, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 8H), 3.35 (s, 3H), 2.49-3.0 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.05 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 1.65, *m/z* 344 (M^++1).

Example 208: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(cyclopropylmethyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



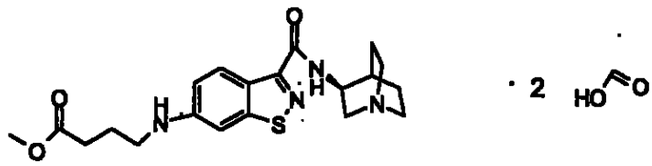
Prepared using Procedure S in 42% yield. LC/MS (EI) t_R 1.77, *m/z* 340 (M^++1).

Example 209: Methyl 4-[(3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-5-yl)amino]butanoate dihydroformate.



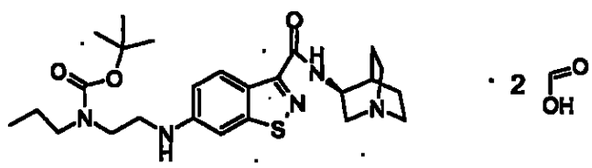
Prepared using Procedure S in 62% yield. LC/MS (EI) t_R 1.36, *m/z* 386 (M^++1).

Example 210: Methyl 4-[(3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-6-yl)amino]butanoate dihydroformate.



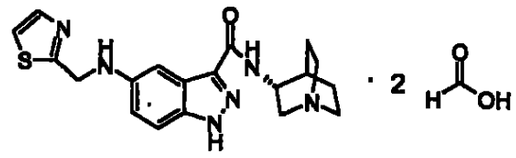
Prepared using Procedure S in 55% yield. LC/MS (EI) t_R 2.62, *m/z* 403 (M^++1).

Example 211: tert-Butyl {2-[(3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1,2-benzisothiazol-6-yl)amino]ethyl}propylcarbamate dihydroformate.



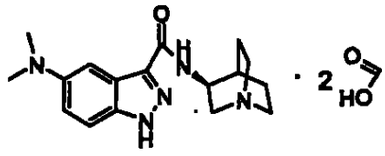
Prepared using Procedure S in 63% yield. LC/MS (EI) t_R 5.59, *m/z* 488 (M^++1).

Example 212: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



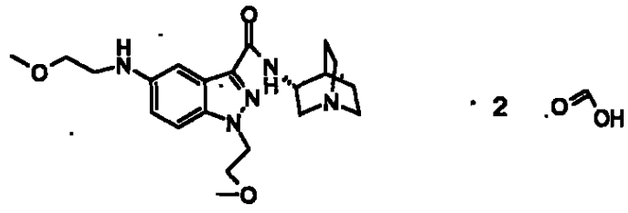
Prepared using Procedure S in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 2.84, *m/z* 383 (M^++1).

Example 213: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(dimethylamino)-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



Prepared using Procedure S in 52% yield. LC/MS (EI) t_R 1.68, *m/z* 314 (M^++1).

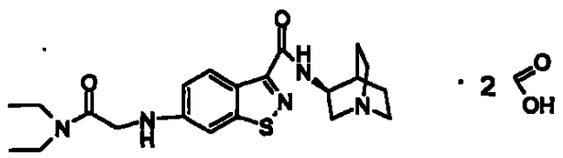
Example 214: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2-methoxyethyl)-5-[(2-methoxyethyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



Prepared using Procedure S in 9% yield. LC/MS (EI) t_R 2.84; *m/z* 402 (M^++1).

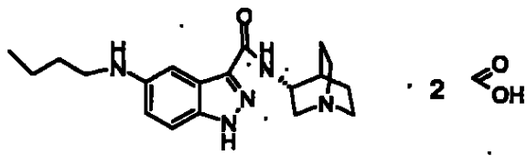
216

Example 215: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[2-(diethylamino)-2-oxoethyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide dihydroformate.



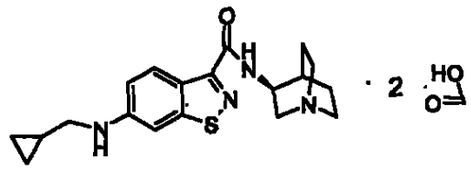
Prepared using Procedure S in 67% yield. LC/MS (EI) t_R 3.67, *m/z* 416 (M^++1).

Example 216: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(butylamino)-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



Prepared using Procedure S in 47% yield. LC/MS (EI) t_R 2.38, *m/z* 342 (M^++1).

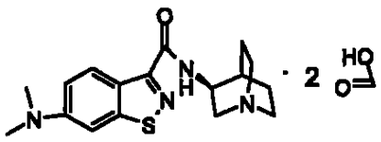
Example 217: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(cyclopropylmethyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide dihydroformate.



Prepared using Procedure S in 45% yield. LC/MS (EI) t_R 4.50, *m/z* 357 (M^++1).

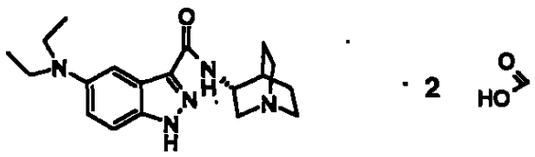
47

Example 218: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(dimethylamino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide dihydroformate.



Prepared using Procedure S in 51% yield. LC/MS (EI) t_R 2.53, *m/z* 331 (M^++1).

Example 219: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(diethylamino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide dihydroformate.



Prepared using Procedure S in 60% yield. LC/MS (EI) t_R 1.36, *m/z* 342 (M^++1).

Procedure T.

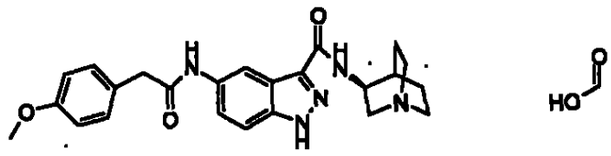
Procedure T provides a method for the coupling between amino aminoquinuclidinecarboxamides and acylating agents to form carboxamide derivatives.

To a solution of 5-amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide (0.42 mmol) in pyridine (2 mL) and N,*N*-dimethylformamide (2 mL) was added the trifluoroacetic anhydride (0.55 mmol). The mixture was maintained at ambient temperature for 16 h and was concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative HPLC, thus providing the product in 30% yield and the bis-acylated product in 5% yield.

The following compounds were prepared by this method:

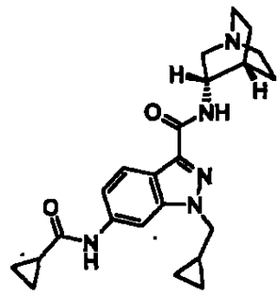
210

Example 220: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(4-methoxyphenyl)acetyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



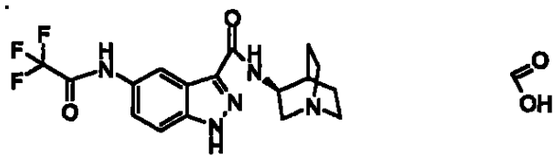
Prepared using Procedure T in 31% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.64-7.43 (m, 6H), 5.32 (s, 2H), 4.72 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.06 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 4.94, *m/z* 434 (M^++1).

Example 221: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1-(cyclopropylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



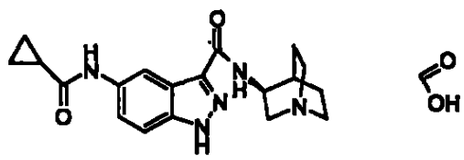
Prepared using Procedure T in 45% yield. LC/MS (EI) t_R 4.77, *m/z* 408 (M^++1).

Example 222: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(trifluoroacetyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



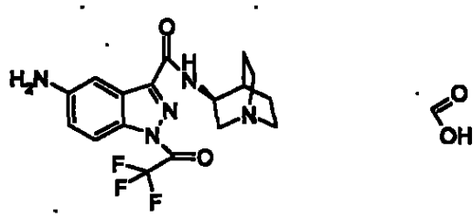
Prepared using Procedure T in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 3.28, *m/z* 382 (M^++1).

Example 223: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



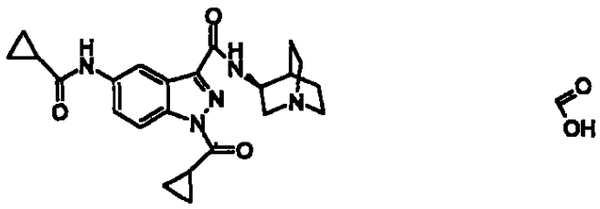
Prepared using Procedure T in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 2.61, *m/z* 354 (M^++1).

Example 224: 5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(trifluoroacetyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



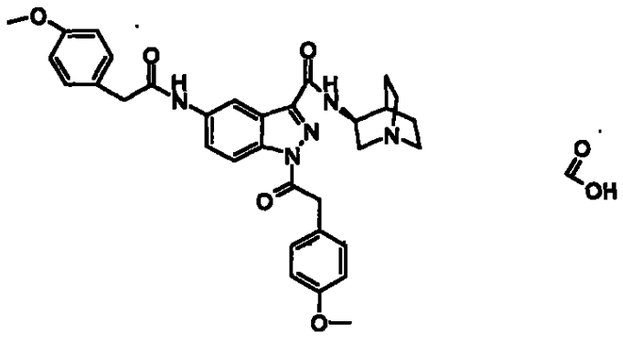
Prepared using Procedure T in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 2.92, *m/z* 382 (M^++1).

Example 225: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylcarbonyl)-5-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



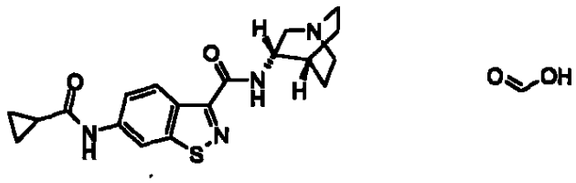
Prepared using Procedure T in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 5.09, *m/z* 422 (M^++1).

Example 226: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-[(4-methoxyphenyl)acetyl]-5-{[(4-methoxyphenyl)acetyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



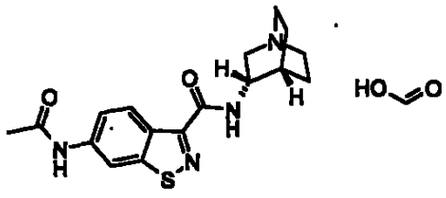
Prepared using Procedure T in 31% yield. LC/MS (EI) t_R 5.44, *m/z* 583 (M^++1).

Example 227: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



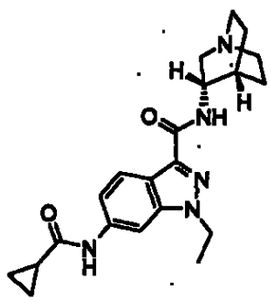
Prepared using Procedure T in 60% yield. LC/MS (EI) t_R 3.66, *m/z* 371 (M^++1).

Example 228: 6-(Acetylamino)-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



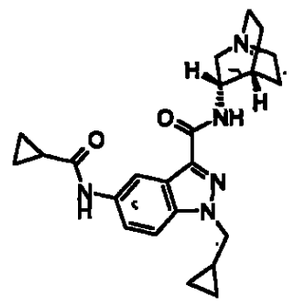
Prepared using Procedure T in 60% yield. LC/MS (EI) t_R 2.42, *m/z* 345 (M^++1).

Example 229: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1-ethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide.



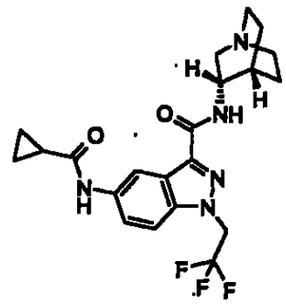
Prepared using Procedure T in 33% yield. LC/MS (EI) t_R 3.44, *m/z* 382 (M^++1).

Example 230: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1-cyclopropylmethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure T in 44% yield. LC/MS (EI) t_R 3.68, *m/z* 408 (M^++1).

Example 231: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure T in 47% yield. LC/MS (EI) t_R 3.66, *m/z* 436 (M^++1).

Procedure U.

Procedure U provides a method for the coupling between amino aminoquinuclidinecarboxamides and sulfonylating agents to form sulfonamide derivatives.

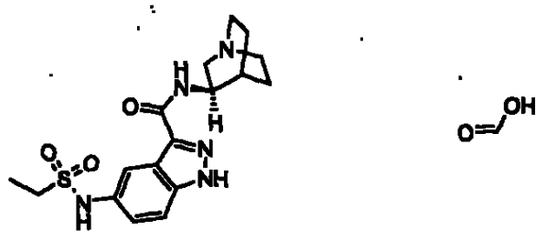
Ethanesulfonyl chloride (0.25 mmoL) was added to a solution of the amine (0.20 mmol) in a mixture of pyridine (2 mL) and *N,N*-dimethylformamide (1 mL). The mixture was maintained at ambient temperature for 16 h and was concentrated in vacuo. The residue

223

was purified by preparative HPLC, thus providing the product in 60% yield and the bis-sulfonylated product in 20% yield.

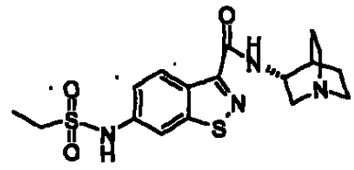
The following compounds were prepared by this method:

Example 232: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(ethylsulfonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



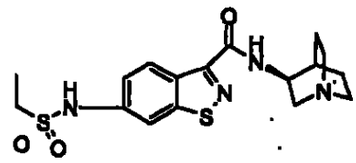
Prepared using Procedure U in 32% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.9, 1H), 7.41 (d, J = 8.9, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.08 (q, J = 7.4, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.0-2.8 (m, 4H), 2.06 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.4, 3H); LC/MS (EI) t_R 2.37, *m/z* 378 (M^++1).

Example 233: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(ethylsulfonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



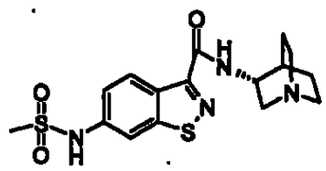
Prepared using Procedure U in 74% yield. LC/MS (EI) t_R 2.85, *m/z* 395 (M^++1).

Example 234: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(ethylsulfonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



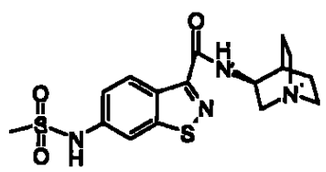
Prepared using Procedure U in 73% yield. LC/MS (EI) t_R 2.82, *m/z* 395 (M^++1).

Example 235: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(methylsulfonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure U in 71% yield. LC/MS (EI) t_R 2.84, *m/z* 381 (M^++1).

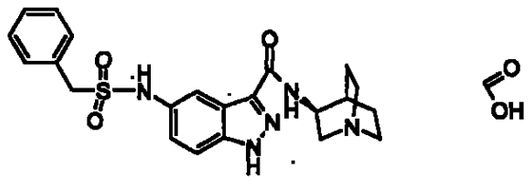
Example 236: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(methylsulfonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure U in 69% yield. LC/MS (EI) t_R 2.82, *m/z* 381 (M^++1).

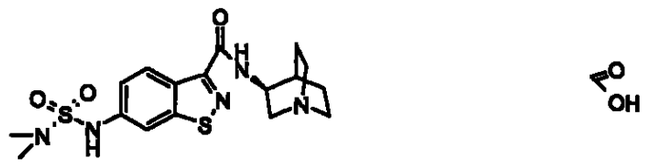
225

Example 237: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(benzylsulfonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



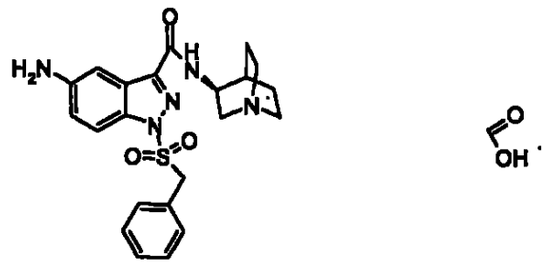
Prepared using Procedure U in 35% yield. LC/MS (EI) t_R 4.64; *m/z* 440 (M^++1).

Example 238: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(dimethylamino)sulfonyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



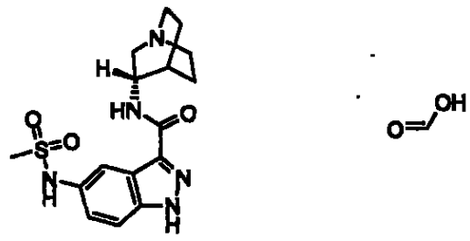
Prepared using Procedure U in 48% yield. LC/MS (EI) t_R 3.53, *m/z* 410 (M^++1).

Example 239: 5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(benzylsulfonyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



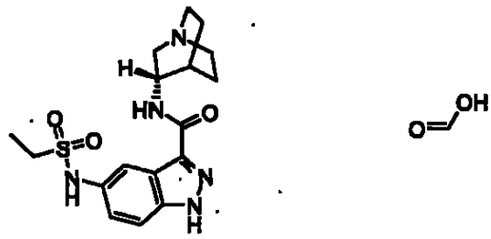
Prepared using Procedure U in 35% yield. LC/MS (EI) t_R 4.29, *m/z* 440 (M^++1).

Example 240: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(methylsulfonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



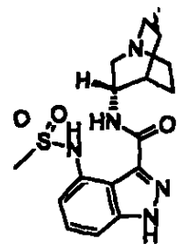
Prepared using Procedure U in 19% yield. LC/MS (EI) t_R 1.61, *m/z* 364 (M^++1).

Example 241: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(ethylsulfonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure U in 10% yield. LC/MS (EI) t_R 2.43, *m/z* 378 (M^++1).

Example 242: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-[(methylsulfonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure U in 9% yield. LC/MS (EI) t_R 3.96, *m/z* 364 (M^++1).

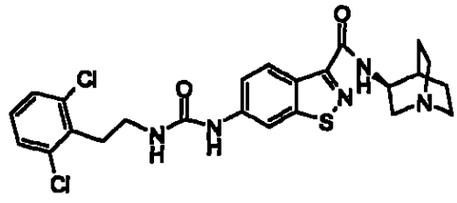
Procedure V.

Procedure V provides a method for the coupling between amino aminoquinuclidinecarboxamides and isocyanates to form urea derivatives.

To the amine (0.40 mmol) in a mixture of pyridine (2 mL)and *N,N*-dimethylformamide (1 mL) was added 5-chloro-2-methylphenyl isocyanate (0.53 mmol). The reaction mixture was maintained at ambient temperature for 16 h and was concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography (70/30/1 ethyl acetate/methanol/ammonium hydroxide), thus providing the product in 78% yield.

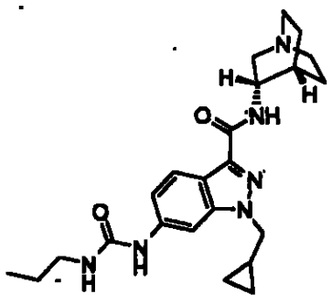
The following compounds were prepared by this method:

Example 243: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[({[2-(2,6-dichlorophenyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



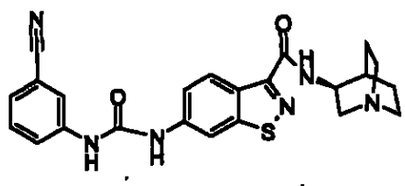
Prepared using Procedure V in 70% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.68 (d, J = 9.0, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.47-7.30 (m, 3H), 7.33 (d, J = 9.0, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.96 (t, J = 12.0, 1H), 3.64 (t, J = 6.0, 2H), 3.50-3.30 (m, 6H), 2.52 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.10 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 5.55, *m/z* 518 (M^++1).

Example 244: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-6-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide.



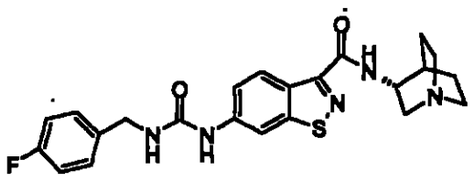
Prepared using Procedure V in 32% yield. LC/MS (EI) t_R 4.88, *m/z* 425 (M^++1).

Example 245: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(3-cyanophenyl)amino]carbonyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



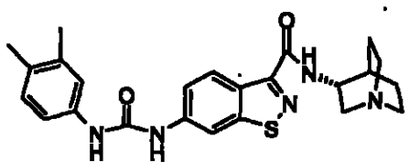
Prepared using Procedure V in 40% yield. LC/MS (EI) t_R 5.74, *m/z* 447 (M^++1).

Example 246: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[({[2-(4-fluorophenyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



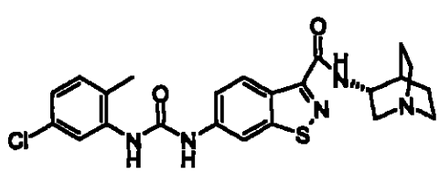
Prepared using Procedure V in 50% yield. LC/MS (EI) t_R 5.42, *m/z* 454 (M^++1).

Example 247: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(3,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



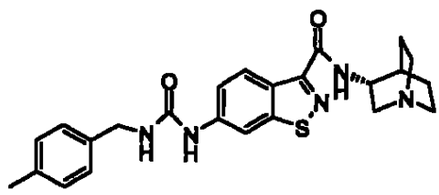
Prepared using Procedure V in 76% yield. LC/MS (EI) t_R 5.79, *m/z* 450 (M^++1).

Example 248: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



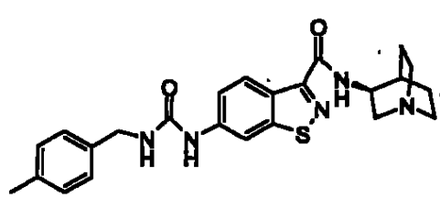
Prepared using Procedure V in 78% yield. LC/MS (EI) t_R 5.92, *m/z* 470 (M^++1).

Example 249: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(4-methylbenzyl)amino]carbonyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



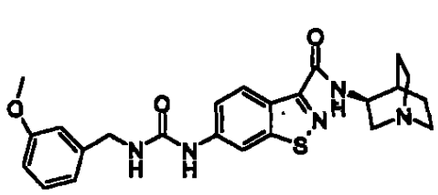
Prepared using Procedure V in 40% yield. LC/MS (EI) t_R 5.78, *m/z* 450 (M^++1).

Example 250: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[({[2-(4-methylphenyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



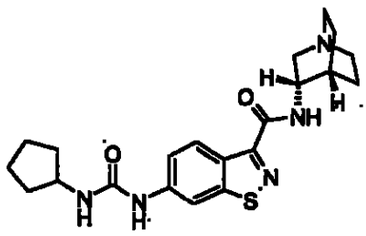
Prepared using Procedure V in 71% yield. LC/MS (EI) t_R 5.54, *m/z* 450 (M^++1).

Example 251: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[({[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



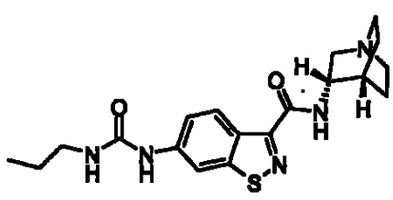
Prepared using Procedure V in 74% yield. LC/MS (EI) t_R 5.37, *m/z* 466 (M^++1).

Example 252: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(cyclopentylamino)carbonyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



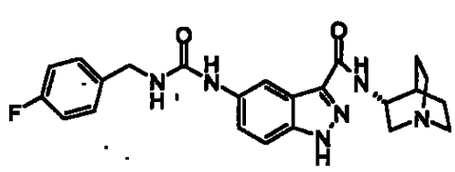
Prepared using Procedure V in 63% yield. *LC/MS* (EI) t_R 5.34, *m/z* 414 (M^++1).

Example 253: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



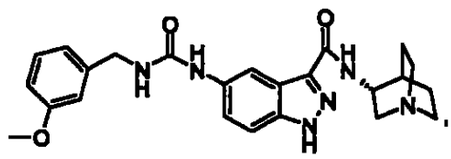
Prepared using Procedure V in 70% yield. LC/MS (EI) t_R 4.40, *m/z* 388 (M^++1).

Example 254: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



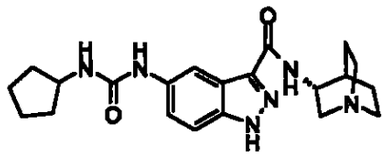
Prepared using Procedure V in 65% yield. LC/MS (EI) t_R 5.03, *m/z* 397 (M^++1).

Example 255: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(3-methoxybenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



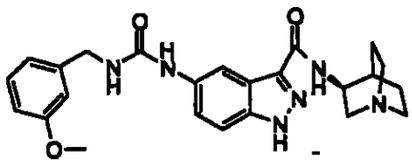
Prepared using Procedure V in 68% yield. LC/MS (EI) t_R 5.02, *m/z* 449 (M^++1).

Example 256: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(cyclopentylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide.



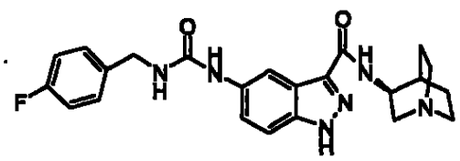
Prepared using Procedure V in 54% yield. LC/MS (EI) t_R 4.24, *m/z* 397 (M^++1).

Example 257: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(3-methoxybenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



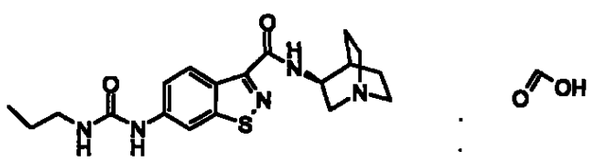
Prepared using Procedure V in 64% yield. LC/MS (EI) t_R 4.75, *m/z* 434 (M^++1).

Example 258: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



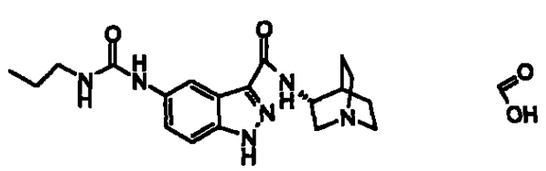
Prepared using Procedure V in 57% yield. LC/MS (EI) t_R 5.03, *m/z* 397 (M^++1).

Example 259: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



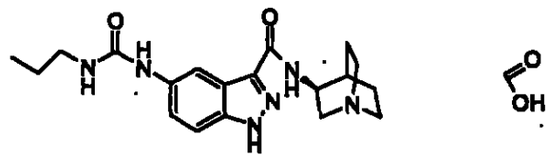
Prepared using Procedure V in 70% yield. LC/MS (EI) t_R 4.78, *m/z* 388 (M^++1).

Example 260: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



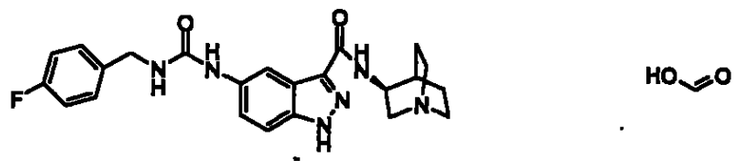
Prepared using Procedure V in 35% yield. LC/MS (EI) t_R 2.87, *m/z* 371 (M^++1).

Example 261: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



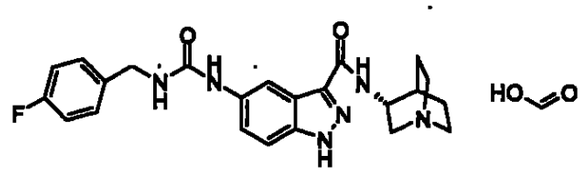
Prepared using Procedure V in 30% yield. LC/MS (EI) t_R 2.91, *m/z* 371 (M^++1).

Example 262: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



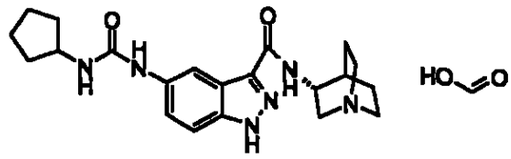
Prepared using Procedure V in 41% yield. LC/MS (EI) t_R 5.03, *m/z* 397 (M^++1).

Example 263: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



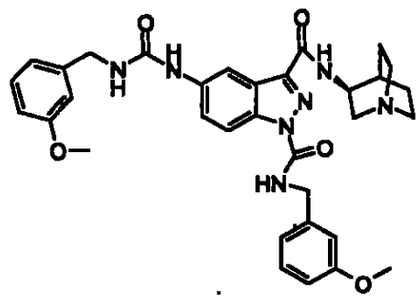
Prepared using Procedure V in 36% yield. LC/MS (EI) t_R 5.02, *m/z* 437 (M^++1).

Example 264: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(cyclopentylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



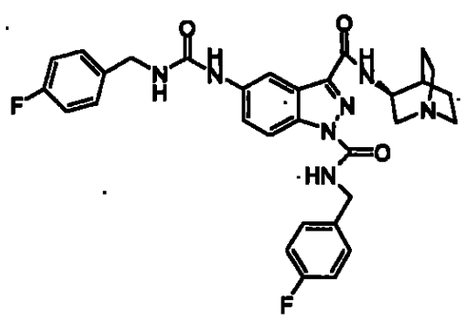
Prepared using Procedure V in 34% yield. LC/MS (EI) t_R 4.24, *m/z* 397 (M^++1).

Example 265: N(3)-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N(1)-(3-methoxybenzyl)-5-({[(3-methoxybenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-1,3-dicarboxamide.



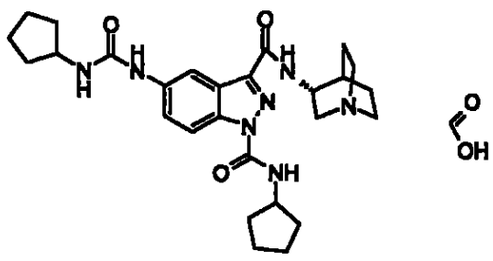
Prepared using Procedure V in 14% yield. LC/MS (EI) t_R 5.74, *m/z* 612 (M^++1).

Example 266: N(3)-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N(1)-(4-fluorobenzyl)-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-1,3-dicarboxamide.



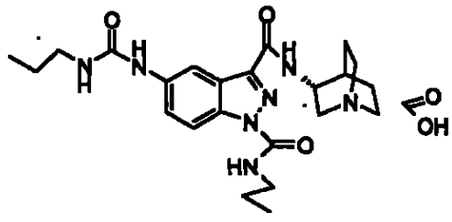
Prepared using Procedure V in 13% yield. LC/MS (EI) t_R 5.81, *m/z* 588 (M^++1).

Example 267: N(3)-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N(1)-cyclopentyl-5-{[(cyclopentylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-1,3-dicarboxamide hydroformate.



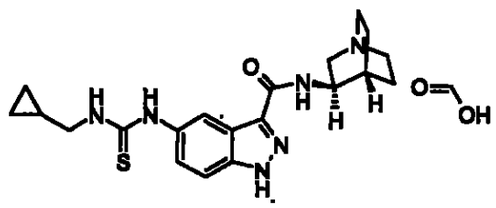
Prepared using Procedure V in 13% yield. LC/MS (EI) t_R 5.51, *m/z* 508 (M^++1).

Example 268: N(3)-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N(1)-propyl-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-1,3-dicarboxamide.



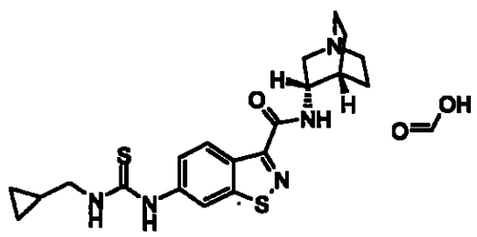
Prepared using Procedure V in 9.4% yield. LC/MS (EI) t_R 5.24, *m/z* 456 (M^++1).

Example 269: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(cyclopropylmethyl)amino]carbonothioyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



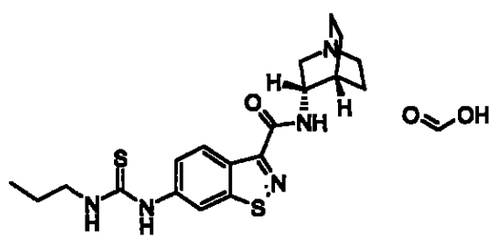
Prepared using Procedure V in 47% yield. LC/MS (EI) t_R 2.75, *m/z* 399 (M^++1).

Example 270: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(cyclopropylmethyl)amino]carbonothioyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



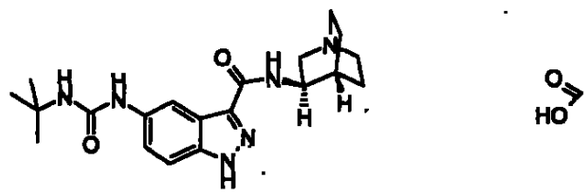
Prepared using Procedure V in 26% yield. LC/MS (EI) t_R 3.98, *m/z* 416 (M^++1).

Example 271: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(propylmethylamino)carbonothioyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



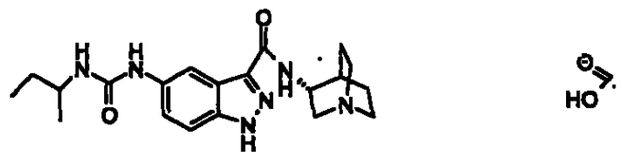
Prepared using Procedure V in 60% yield. LC/MS (EI) t_R 3.01, *m/z* 404 (M^++1).

Example 272: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(tert-butylamino)carbonothioyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



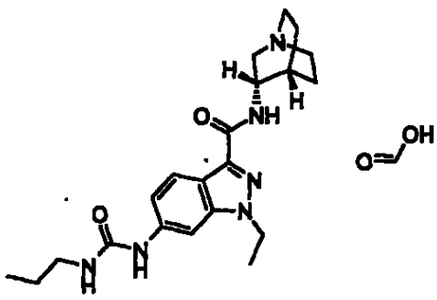
Prepared using Procedure V in 47% yield. LC/MS (EI) t_R 3.65, *m/z* 385 (M^++1).

Example 273: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(sec-butylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



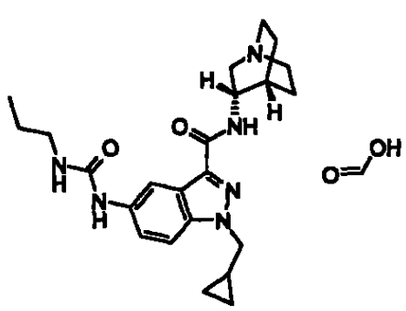
Prepared using Procedure V in 43% yield. LC/MS (EI) t_R 2.46, *m/z* 385 (M^++1).

Example 274: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-ethyl-6-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



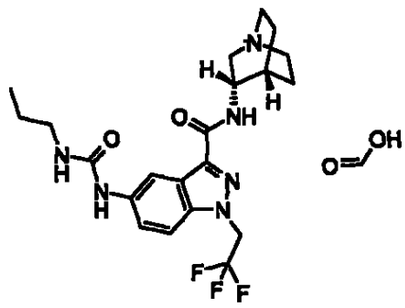
Prepared using Procedure V in 11% yield. *LC/MS* (EI) t_R 3.50, *m/z* 399 (M^++1).

Example 275: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



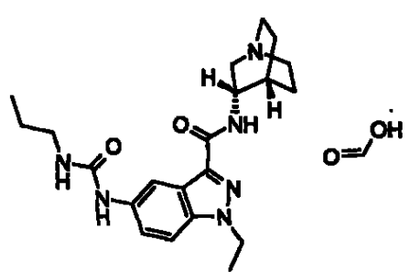
Prepared using Procedure V in 56% yield. LC/MS (EI) t_R 3.74, *m/z* 425 (M^++1).

Example 276: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure V in 40% yield. LC/MS (EI) t_R 3.72, *m/z* 453 (M^++1).

Example 277: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(ethyl)-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure V in 37% yield. *LC/MS* (EI) t_R 3.44, *m/z* 399 (M^++1).

Procedure W

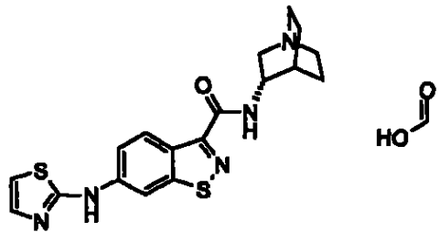
Procedure W provides a method for the coupling between amino aminoquinuclidinecarboxamides and halogenated heterocycles to form *N*-heteroarylaniline derivatives.

To a solution of 6-amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]octy-3-yl]-1,2-benisothiazole-3-carboxamide (0.175 mmol) in a mixture of toluene (0.5 mL) and 2-propanol (0.5 mL) was added 2-bromothiazole (0.18 mmol) an potassium carbonate (0.21 mmol). The

reaction mixture was subjected to microwave irradiation at 180 °C for 600 s, and was concentrated. The residue was resuspended in 95/5 dichloromethane/methanol and was filtered and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC, thus providing the product in 10% yield.

The following compounds were prepared using this method:

Example 278: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-ylamino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure W in 10% yield. LC/MS (EI) t_R 4.78, *m/z* 386 (M^++1).

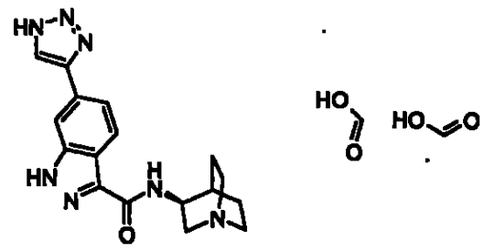
Procedure X

Procedure X provides a method for the coupling between acetylenic aminoquinuclidinecarboxamides and azides to form triazole derivatives.

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (0.300 mol) and azidotrimethylsilane (0.30 mmol) were suspended in water (0.6 mL) and *tert*-butyl alcohol (0.6 mL). Sodium ascorbate (0.20 mol) was added to the reaction mixture followed by a solution of copper(II)sulfate pentahydrate (0.030 mmol) in water (30 µL). The reaction was stirred vigorously for 12 hours, and was concentrated. The residue was redissolved in methanol and was filtered and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC, thus providing the product in 6% yield.

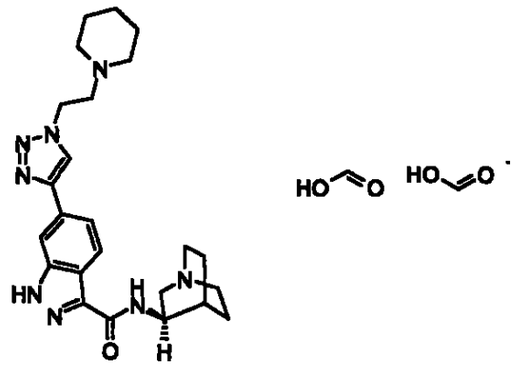
The following compounds were prepared by this method:

Example 279: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



Prepared using Procedure X in 6% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (d, 1 H, J = 8.8), 7.72 (d, J = 8.8), 4.58-4.43 (m, 1 , 3.91-3.84 (m, 1 , 3.49-3.38 (m, 4 , 2.43-1.97 (m, 6 . LC/MS (EI) t_R 2.77, *m/z* 338 (M^++1).

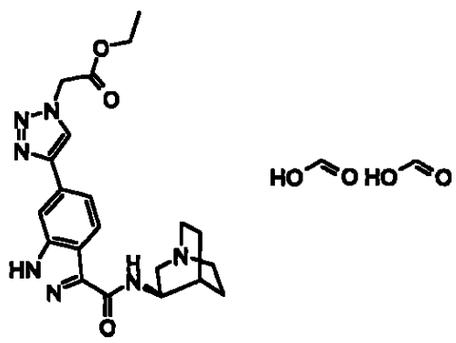
Example 280: *N*-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[1-(2-piperidin-1-ylethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate.



Prepared using Procedure X in 55% yield. LC/MS (EI) t_R 2.04, *m/z* 449 (M^++1).

243

Example 281: Ethyl [4-(3-{[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-6-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]acetate dihydroformate.



Prepared using Procedure X in 20% yield. LC/MS (EI) t_R 3.15, *m/z* 424 (M^++1).

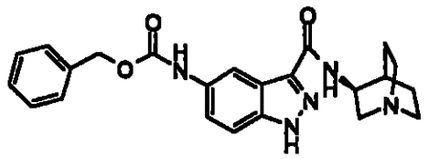
Procedure Y.

Procedure Y provides a method for the coupling between amino aminoquinuclidinecarboxamides and chloroformates to form carbamate derivatives.

Benzyl chloroformate (0.58 mmoL) was added to a solution of the amine (0.52 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (1 mL) and pyridine (2 mL) and the reaction mixture was maintained for 16 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by preparative HPLC, thus providing the product in 54%yield and the bis-carbamate in 12% yield.

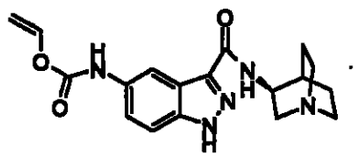
The following compounds were prepared by this method:

Example 282: Benzyl (3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-5-yl)carbamate.



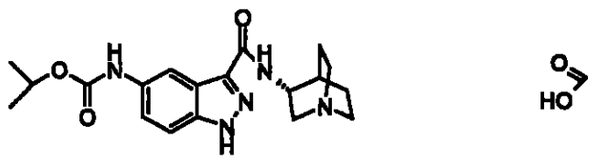
Prepared using Procedure Y in 54% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.65 (s ,1H), 7.41 (d, *J* = 9.0, 1H), 7.19 (d, *J* = 9.0, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.0, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.0, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.0, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.48 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 5.33, *m/z* 420 (M^++1).

Example 283: Vinyl (3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-5-yl)carbamate.



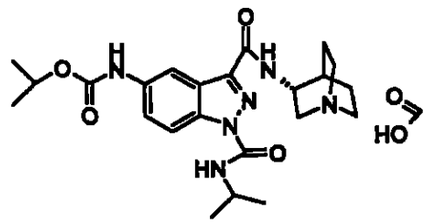
Prepared using Procedure Y in 50% yield. LC/MS (EI) t_R 3.30, *m/z* 356 (M^++1).

Example 284: Isopropyl {3-{[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-5-yl}carbamate hydroformate.



Prepared using Procedure Y in 36% yield. LC/MS (EI) t_R 2.90, *m/z* 372 (M^++1).

Example 285: Isopropyl {3-{[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1-[(isopropylamino)carbonyl]-1*H*-indazol-5-yl}carbamate hydroformate.



Prepared using Procedure Y in 18% yield. LC/MS (EI) t_R 5.16, *m/z* 458 (M^++1).

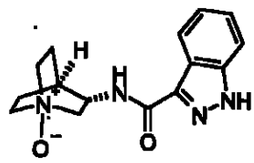
Procedure Z.

Procedure Z provides a method for the oxidation of quinuclidinecarboxamides to form N-oxide derivatives.

A 0 °C solution of *m*-chloroperbenzoic acid (6.66 mmoL) in dichloromethane (30 mL) was added dropwise to a solution of the quinuclidine amide (4.44 mmol) in dichloromethane (40 mL) and the reaction mixture was maintained for 3 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by chromatography on neutral alumina using a gradient of 100/0 to 90/10 dichloromethane/methanol, thus providing the product in 58%yield.

The following compounds were prepared by this method:

Example 286: *N*-[(3*S*)-1-Oxido-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure Z in 58% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 8.21 (d, J = 8.0, 1H), 7.59 (d, J = 9.0, 1H), 7.42 (dt, Jt = 7.5, Jd = 1.0, 1H), 7.26 (dt, Jt = 7.5, Jd = 1.0, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.42 (m, 5H), 2.37 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.02 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 12.4 [Analytical HPLC was performed on 4.6 mm x 250 mm YMC ODS-AQ S-5 120 m columns using a gradient of 05/95 to 95/05 acetonitrile (0.05% trifluoroacetic acid)/water (0.05% trifluoroacetic acid) over 35 min], *m/z* 287 (M^++1).

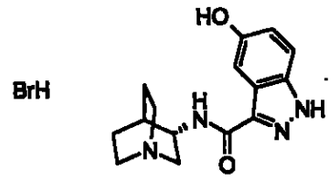
Procedure AA.

Procedure AA provides a method for the demethylation of methoxy-substituted quinuclidinecarboxamides to form phenol derivatives.

A 0 °C solution of *m*-chloroperbenzoic acid (6.66 mmoL) in dichloromethane (30 mL) was added dropwise to a solution of the quinuclidine amide (4.44 mmol) in dichloromethane (40 mL) and the reaction mixture was maintained for 3 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by chromatography on neutral alumina using a gradient of 100/0 to 90/10 dichloromethane/methanol, thus providing the product in 58%yield.

The following compounds were prepared by this method:

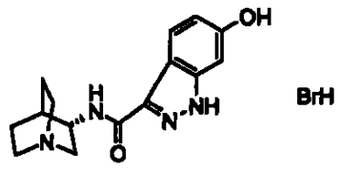
Example 287: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrobromide.



247

Prepared using Procedure AA in 32% yield. ^{1}H NMR (Me_2SO-d_6) δ 13.43 (s, 1H), 9.49 (br s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.9, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 6.95 (d, J = 6.5, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.33-3.18 (m, 7H), 2.22-2.20 (m, 1H), 2.09-2.08 (m, 1H), 1.94-1.93 (m, 1H), 1.75-1.70 (M, 1H). LC/MS (EI) t_R 10.72, *m/z* 287 (M^++1).

Example 288: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrobromide.



Prepared using Procedure AA in 39% yield. LC/MS (EI) t_R 10.32 [Analytical HPLC was performed on 4.6 mm x 250 mm YMC ODS-AQ S-5 120 m columns using a gradient of 05/95 to 95/05 acetonitrile (0.05% trifluoroacetic acid)/water (0.05% trifluoroacetic acid) over 35 min], *m/z* 287 (M^++1).

Procedure AB.

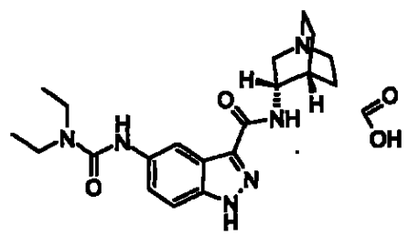
Procedure AB provides a method for the preparation of urea derivatives using phosgene equivalents.

A 0 °C solution of *m*-chloroperbenzoic acid (6.66 mmoL) in dichloromethane (30 mL) was added dropwise to a solution of the quinuclidine amide (4.44 mmol) in dichloromethane (40 mL) and the reaction mixture was maintained for 3 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by chromatography on neutral alumina using a gradient of 100/0 to 90/10 dichloromethane/methanol, thus providing the product in 58%yield.

The following compounds were prepared by this method:

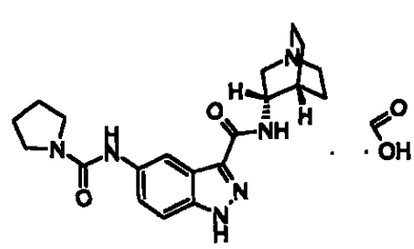
248

Example 289: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(diethylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



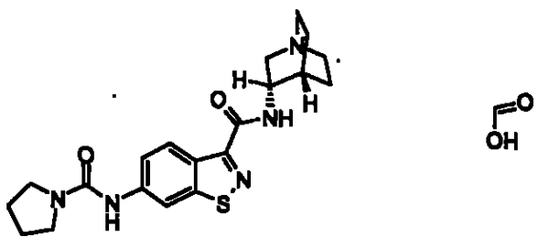
Prepared using Procedure AB in 55% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.83 (t, J = 15.0, 1H), 3.37 (t, J = 9.0, 4H), 3.36-3.30 (m, 4H), 2. 30 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.19 (t, J = 6.0, 6H). LC/MS (EI) t_R 2.45, *m/z* 385 (M^++1).

Example 290: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure AB in 57% yield. LC/MS (EI) t_R 2.47, *m/z* 383 (M^++1).

Example 291: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure AB in 69% yield. LC/MS (EI) t_R 3.35, *m/z* 400 (M^++1).

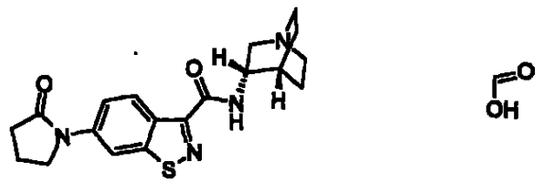
Procedure AC.

Procedure AC provides a method for the preparation of cyclic amide derivatives from the corresponding brominated quinuclidine derivatives.

Palladium (II) acetate (0.09 mmol) was added to a solution of (*S*)-(-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0.14 mmol) in toluene (10 mL) and the reaction mixture was maintained until the contents completely dissolved. The resultant yellow solution was transferred to a mixture of *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-bromo-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide (0.33 mmol), cesium carbonate (0.60 mmol) and 2-pyrrolidinone (1.00 mmol) under an atmosphere of nitrogen gas and the reaction mixture was heated at 100 °C for 16 h. The reaction mixture was filtered through Celite and concentrated. The residue was purified by HPLC, thus providing the product in 72% yield.

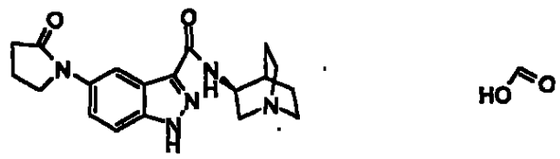
The following compounds were prepared using this method:

Example 292: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



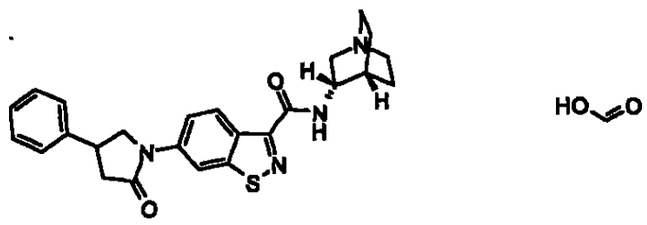
Prepared using Procedure AC in 72% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.78 (d, J = 9.0, 1H), 8.53 (broad, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.0, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.07 (t, J = 6.0, 2H), 3.76 (t, J = 12.0, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.35 (t, J = 6.0, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 2.43, *m/z* 371 (M^++1).

Example 293: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure AC in 40% yield. LC/MS (EI) t_R 2.11, *m/z* 354 (M^++1).

Example 294: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(2-oxo-4-phenylpyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure AC in 50% yield. LC/MS (EI) t_R 5.17, *m/z* 447 (M^++1).

Procedure AD.

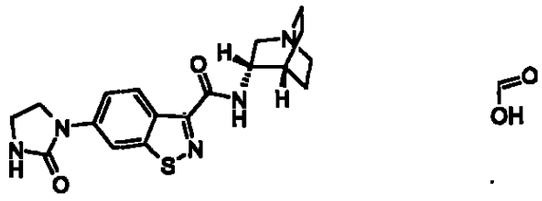
Procedure AD provides a method for the preparation of cyclic urea derivatives from the corresponding amino quinuclidine derivatives.

To a solution of 6-amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide (0.400 mmol) in methanol (5 mL) was added *tert*-butyl *N*-(2-oxoethyl)carbamate (0.56 mmol), sodium cyanoborohydride (1.00 mmol) and acetic acid (0.4 mL) and the reaction mixture was maintained for 4 h. The reaction mixture was diluted with 3 N hydrochloric acid (5 mL) and the reaction mixture was maintained for 2 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by HPLC, thus providing the reduced amine in 63% yield.

To solution of the reduced amine (0.100 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (4 mL) was added *N,N*-carbonyldiimidazole (0.150 mmol) and the reaction mixture was heated at 100 °C for 3 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by HPLC, thus providing the cyclic urea in 60% yield.

The following compounds were prepared using this method:

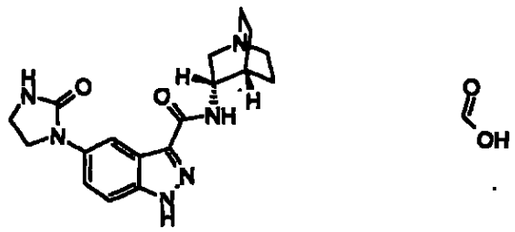
Example 295: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure AD in 60% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.67 (d, J = 9.0, 1H), 8.51 (broad, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.0, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.08 (dd, J = 6.0, 6.0,

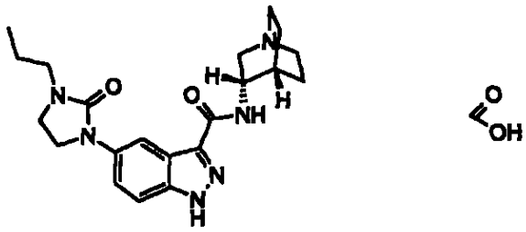
2H), 3.79 (t, J = 12.0, 1H), 3.60 (dd, J = 6.0, 6.0, 2H), 3.5-3.3 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.90 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 2.43, m/z 372 (M^++1).

Example 296: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



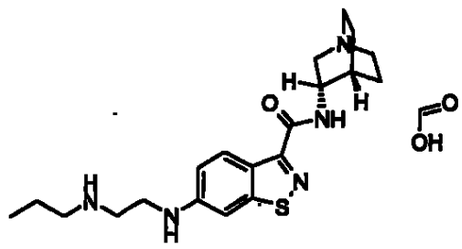
Prepared using Procedure AD in 60% yield. LC/MS (EI) t_R 1.26, m/z 355 (M^++1).

Example 297: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-oxo-3-propylimidazolidin-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure AD in 40% yield. LC/MS (EI) t_R 3.27, m/z 397 (M^++1).

Example 298: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[2-(propylamino)ethyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure AD in 35% yield. *LC/MS* (EI) t_R 1.47, *m/z* 303 (M^++1).

Procedure AE.

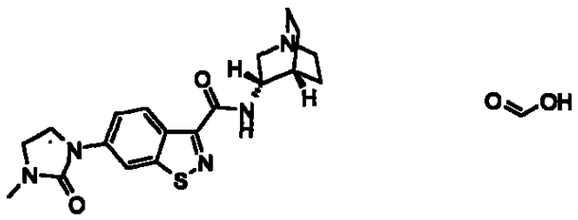
Procedure AE provides a method for the preparation of cyclic urea derivatives from the corresponding brominated quinuclidine derivatives.

Palladium (II) acetate (0.09 mmol) was added to a solution of (*R*)-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0.14 mmol) in toluene (8 mL) and the reaction mixture was maintained until the contents completely dissolved. The resultant yellow solution was transferred to a mixture of *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-bromo-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide (0.33 mmol), cesium carbonate (0.39 mmol) and 1-methyl-2-imidazolidinone 2-pyrrolidinone (0.500 mmol) under an atmosphere of nitrogen gas and the reaction mixture was heated at 100 °C for 16 h. The reaction mixture was filtered through Celite and concentrated. The residue was purified by HPLC, thus providing the product in 70% yield.

The following compounds were prepared using this method:

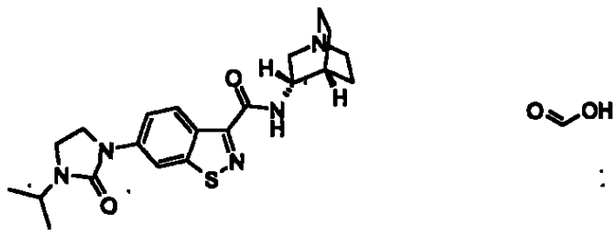
Example 299: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.

252
254



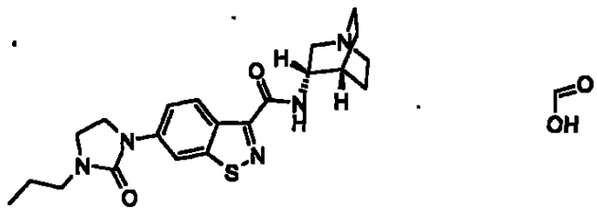
Prepared using Procedure AE in 70% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.64 (d, J = 9.0, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.0, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 6.0, 6.0, 2H), 3.51 (dd, J = 6.0, 6.0, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.45-3.30 (m, 4H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 2.73, *m/z* 386 (M^++1).

Example 300: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-isopropyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



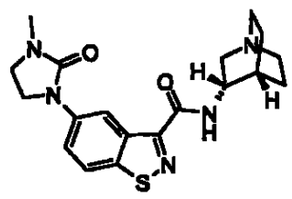
Prepared using Procedure AE in 65% yield. LC/MS (EI) t_R 3.65, *m/z* 414 (M^++1).

Example 301: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-propyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.



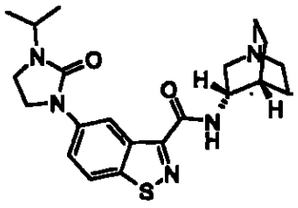
Prepared using Procedure AE in 67% yield. LC/MS (EI) t_R 4.61, *m/z* 414 (M^++1).

Example 302: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure AF in 27% yield. LC/MS (EI) t_R 3.07, *m/z* 387 (M^++1).

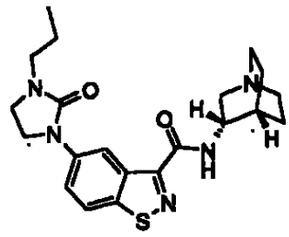
Example 303: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-isopropyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure AF in 31% yield. LC/MS (EI) t_R 3.70, *m/z* 414 (M^++1).

Example 304: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-propyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide.

254
256



Prepared using Procedure AF in 24% yield. LC/MS (EI) t_R 3.66, *m/z* 414 (M^++1).

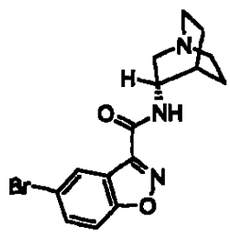
Procedure AF.

Procedure AF provides a method for the preparation of benzisoxazole quinuclidine amides from ethyl benzisoxazole-3-carboxylates.

(*S*)-3-aminoquinuclidine hydrochloride (3.52 mmol) was dissolved in *N,N*-diisopropylethylamine (0.5 mL) and ethanol (3 mL) with warming. Ethyl 5-bromo-1,2-benzisoxazole-3-carboxylate (1.86 mmol) was added and the reaction mixture was heated at 85 °C for 72 h. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL) and washed with 10 mL of saturated sodium carbonate. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (30 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried (sodium sulfate). The organic layer was loaded on a 10 g SCX column and the column was washed with methanol (50 mL). The crude product was eluted with 2 M ammonia in methanol (60 mL) and concentrated. The residue was purified by chromatography [40/60 to 0/100 ethyl acetate/(70/30/1 ethyl acetate/methanol/ammonium hydroxide)], thus providing the amide in 59% yield as a light yellow oil.

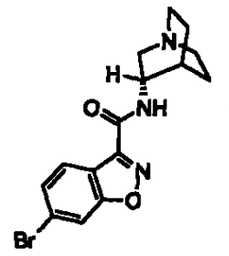
The following compounds were prepared using this method:

Example 305: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure AF in 59% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.16 (d, J = 0.6, 1H), 7.71 (dd, J = 8.9, 0.6, 1H), 7.59 (d, J = 8.9, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.84 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.55 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2.33, *m/z* 350/352 (M+/M++2).

Example 306: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-bromo-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide.



Prepared using Procedure AF in 63% yield. LC/MS (EI) t_R 2.22, *m/z* 350/352 (M^++1).

Procedure AG.

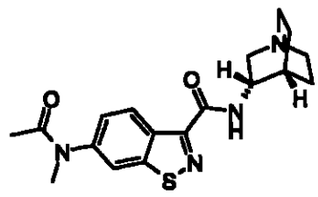
Procedure AG provides a method for the preparation of acyclic amide derivatives from the corresponding brominated quinuclidine derivatives.

Palladium (II) acetate (0.040 mmol) was added to a solution of (*R*)-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0.050 mmol) in toluene (6 mL) and the reaction mixture was maintained until the contents completely dissolved. The resultant yellow

solution was transferred to a mixture of *N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-bromo-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide (0.30 mmol), cesium carbonate (0.50 mmol) and *N*-methylacetamide (0.500 mmol) under an atmosphere of nitrogen gas and the reaction mixture was subjected to microwave irradiation at 200 °C for 300 s. The reaction mixture was filtered through Celite and concentrated. The residue was purified by HPLC, thus providing the product in 50% yield.

The following compounds were prepared using this method:

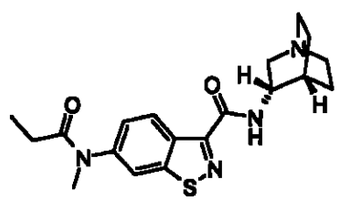
Example 307: 6-[Acetyl(methyl)amino]-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.

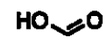




Prepared using Procedure AG in 50% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.85 (d, J = 9.0, 2H), 8.40 (broad, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.0, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.5-3.2 (m, 7H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 1.95 (m, 3H). LC/MS (EI) t_R 2.40, *m/z* 359 (M^++1).

Example 308: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[methyl(propionyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate.

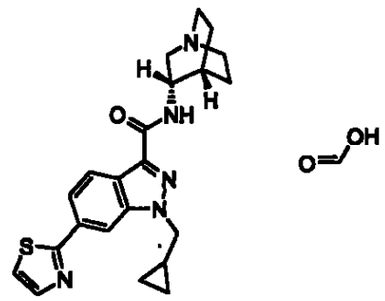




259

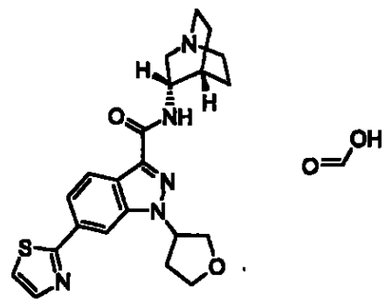
Prepared using Procedure AG in 60% yield. LC/MS (EI) t_R 2.42, *m/z* 373 (M^++1).

Example 309: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



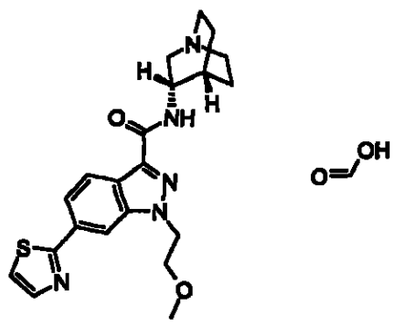
Prepared using Procedure AH in 31% yield. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.4, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 3.3, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.68 (d, *J* = 3.3, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 7.0, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.6-3.3 (m, 5H), 2.41 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 0.62 (m, 2H), 0.53(m, 2H); LC/MS (EI) t_R 3.99 min, *m/z* 408 (M^++1).

Example 310: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



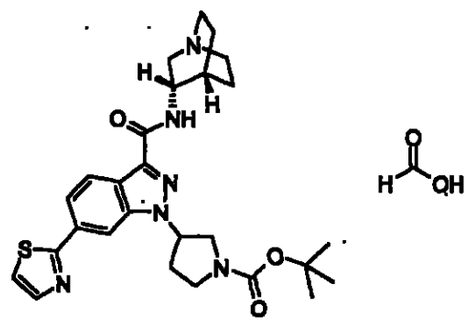
Prepared using Procedure AH in 40% yield. LC/MS (EI) t_R 3.68 min, *m/z* 424 (M^++1).

Example 311: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2-methoxyethyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure AH in 27% yield. LC/MS (EI) t_R 3.64 min, *m/z* 412 (M^++1).

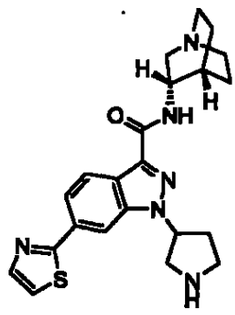
Example 312: *tert*-Butyl 3-[3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazol-1-yl]pyrrolidine-1-carboxylate hydroformate.



Prepared using Procedure AH in 38% yield. LC/MS (EI) t_R 4.30 min, *m/z* 523 (M^++1).

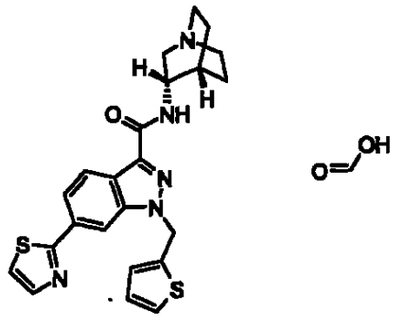
259
261

Example 313: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-pyrrolidin-3-yl-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide.



Prepared from Example 312, by exposure to trifluoroacetic acid, in 88% yield. LC/MS (EI) t_R 2.41 min, *m/z* 423 (M^++1).

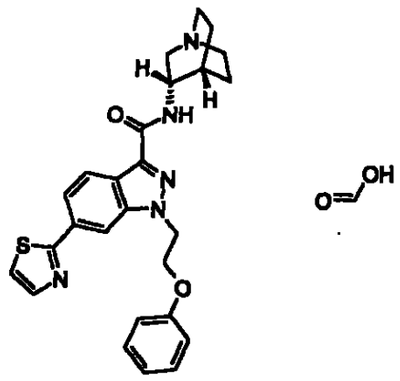
Example 314: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1-(2-thienylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.



Prepared using Procedure AH in 11% yield. LC/MS (EI) t_R 4.15 min, *m/z* 450 (M^++1).

Example 315: *N*-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2-phenoxyethyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate.

260
262



Prepared using Procedure AH in 54% yield. LC/MS (EI) t_R 4.33 min, *m/z* 474 (M^++1).

Example 316: [^{3}H] MLA binding

Materials:

Rat Brain: Pel-Freez Biologicals, CAT No. 56004-2

Protease inhibitor cocktail tablet: Roche, CAT No. 1697498

Membrane preparation

Rat brains in 20 vol (w/v) of ice-cold 0.32 M sucrose with protease inhibitors (one tablet per 50 ml,) were homogenized with a polytron for 10 sec at setting 11, then centrifuged 10 min at 1000 g, 4 °C. The supernatant was centrifuged again for 20 min at 20,000 g, 4 °C. The pellets were resuspended in binding buffer (200 mM TRIS-HCl, 20 mM HEPES, pH 7.5, 144 mM NaCl, 1.5 mM KCl, 1 mM $MgSO_4$, 2 mM $CaCl_2$, 0.1% (w/v) BSA) and stored membrane prep at –80 °C.

For saturation assay, the 200 µl assay mixture in binding buffer contains 200 µg of membrane protein, 0.2 to 44 nM of [^{3}H] MLA. The nonspecific binding was defined using 1 µM MLA. Competition assay was carried out with 2 nM [^{3}H] MLA and a

desirable range of compounds: The assay mixture was incubated at 22 °C for 2 hours, then harvested with GF/B filter presoaked with 0.3% PEI in binding buffer using Tomtec harvester. The filter was washed three time with binding buffer and the radioactivity was counted with Trilux.

Binding affinities for the prefarred compounds of the invention are 2 nM to 25 μM, especially 2 nM to 2.5 μM.

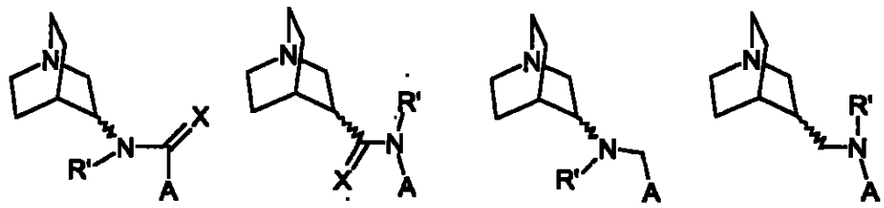
The preceding examples can be repeated with similar success by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

While the invention has been illustrated with respect to the production and of particular compounds, it is apparent that variations and modifications of the invention can be made without departing from the spirit or scope of the invention.

262
264

We Claim:

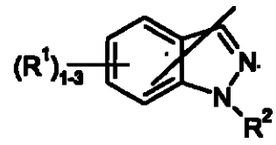
1. A compound according to Formula I, II, III, or IV

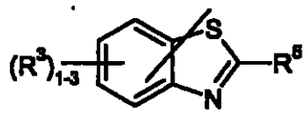


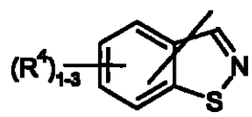
(I) (II) (III) (IV)

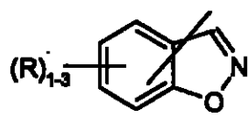
wherein

A is

(a) 

(b) 

(c)  or

(d) 

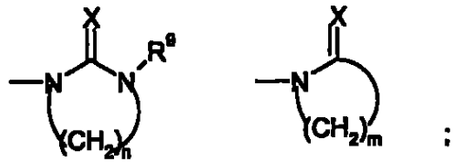
X is O or S;

R' is H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, or cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms;

R is H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, $-O-(C_{1-6}\text{-alkyl-O})_{1-2}-C_{1-6}$-alkyl, $NR^2-C_{1-6}\text{-alkyl-}NR^6R^7$, $NR^2-C_{1-6}\text{-alkyl-}CONR^6R^7$, $NR^2\text{-CO-}C_{1-6}\text{-alkyl-Ar}$, $NR^2-C_{1-6}\text{-alkyl-CO-O-}R^2$, $NR^2-C_{1-6}\text{-alkyl-}NR^2(CO\text{-O-}R^2)$, $-C_{1-6}\text{-alkyl-}NR^2$, $-O-C_{1-6}\text{-alkyl-}NR^6R^7$, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms, wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms which is unsubstituted or substituted by HCO-, C_{1-6}-alkoxy, NR^6R^7, $CO\text{-}NR^6R^7$, C_{2-6}-alkoxycarbonyl, or $-CO-R^{10}$, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms, alkylthio having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, $Ar\text{-}C_{1-6}\text{-alkyl-O-}$, $Het\text{-}C_{1-6}\text{-alkyl-O-}$, Het-CO-Het-, $Het\text{-}C_{1-6}\text{-alkyl-}NR^2$-, or $Ar\text{-}C_{1-6}\text{-alkyl-Het-O-}$,

with the proviso that R is not NH_2; or

R is of one of the following formulas



;

n is 2 to 4;

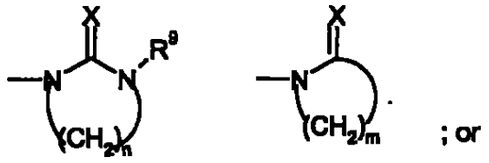
m is 3 to 5; or

two R can together form a 5-membered fused ring structure containing at least one N atom;

R^1 is H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, -O-(C_{1-6}-alkyl-O)$_{1-2}$-C_{1-6}-alkyl, NR^2-C_{1-6}-alkyl-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alkyl-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alkyl-Ar, NR^2-C_{1-6}-alkyl-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alkyl-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alkyl-NR^2, -O-C_{1-6}-alkyl-NR^6R^7, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms, wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms which is unsubstituted or substituted by HCO-, C_{1-6}-alkoxy, NR^6R^7, CO-NR^6R^7, C_{2-6}-alkoxycarbonyl, or -CO-R^{10}, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms, alkylthio having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino

wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C_{1-6}-alkyl-O-, Het-C_{1-6}-alkyl-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alkyl-NR^2-, or Ar-C_{1-6}-alkyl-Het-O-; or

R^1 is of one of the following formulas



; or

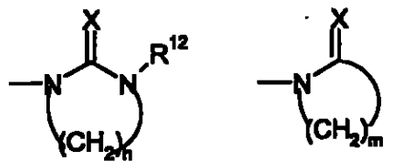
two R^1 can together form a 5-membered fused ring structure containing at least one N atom;

R^2 is H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, fluorinated C_{1-4}-alkyl-CO-, C_{3-7}-cycloalkyl-CO-, C_{1-4}-alkyl-NH-CO-, C_{3-7}-cycloalkyl-NH-CO-, Het, Ar-C_{1-4}-alkyl-, Ar-C_{1-4}-alkyl-CO-, Ar-C_{1-4}-alkyl-SO_2-, C_{1-4}-alkyl-O-C_{1-4}-alkyl-, or Ar-C_{1-4}-alkyl- NH-CO-;

R^3 is H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, -O-(C_{1-6}-alkyl-O)$_{1-2}$-C_{1-6}-alkyl, NR^2-C_{1-6}-alkyl-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alkyl-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alkyl-Ar, NR^2-C_{1-6}-alkyl-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alkyl-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alkyl-NR^2, -O-C_{1-6}-alkyl-NR^6R^7, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms, wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms which is unsubstituted or substituted by HCO-, C_{1-6}-alkoxy, NR^6R^7, CO-NR^6R^7, C_{2-6}-alkoxycarbonyl, or -CO-R^{10}, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9

carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms, alkylthio having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C_{1-6}-alkyl-O-, Het-C_{1-6}-alkyl-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alkyl-NR^2-, or Ar-C_{1-6}-alkyl-Het-O-; or

R^3 is of one of the following formulas



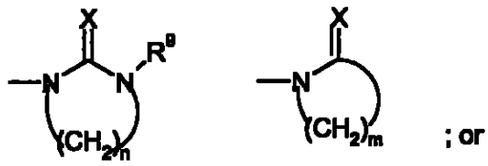
; or

two R^3 can together form a 5-membered fused ring structure containing at least one N atom;

R^4 is H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, -O-(C_{1-6}-alkyl-O)$_{1-2}$-C_{1-6}-alkyl, NR^2-C_{1-6}-alkyl-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alkyl-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alkyl-Ar, NR^2-C_{1-6}-alkyl-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alkyl-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alkyl-NR^2, -O-C_{1-6}-alkyl-NR^6R^7, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms, wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms which is unsubstituted or substituted by HCO-, C_{1-6}-alkoxy, NR^6R^7, CO-NR^6R^7, C_{2-6}-alkoxycarbonyl, or -CO-R^{10}, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9

carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms, alkylthio having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, Ar, Het, OAr, OHet, Carbo-O, Ar-C_{1-6}-alkyl-O-, Het-C_{1-6}-alkyl-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alkyl-NR^2-, or Ar-C_{1-6}-alkyl-Het-O-; or

R^4 is of one of the following formulas



; or

two R^4 can together form a 5-membered fused ring structure containing at least one N atom;

R^5 is H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms, wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms, alkylthio having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms,

hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, Ar, Het, OAr, or OHet;

R^6 and R^7 are each, independently, H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxyalkyl having 2 to 8 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms; or cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, or R^6 and R^7 together are an alkylene group containing 4-6 carbon atoms which forms a ring with the N atom;

R^8 is H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkenyl having 3 to 6 carbon atoms, alkynyl having 3 to 6 carbon atoms, wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, Ar, or Het;

R^9 is Ar, Ar-alkyl wherein the alkyl portion has 1 to 4 carbon atoms, or Het;

R^{10} is alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkenyl having 3 to 6 carbon atoms, alkynyl having 3 to 6 carbon atoms, wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, hydroxyalkyl having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, NR^6R^7, NR^2R^8, Ar, or Het;

Ar is an aryl group containing 6 to 10 carbon atoms which is unsubstituted or substituted one or more times by alkyl having 1 to 8 C atoms, alkoxy having 1 to 8 C atoms, halogen, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 C atoms, amino, cyano, hydroxyl, nitro, halogenated alkyl having 1 to 8 C atoms, halogenated alkoxy having 1 to 8 C atoms, hydroxyalkyl having 1 to 8 C atoms, hydroxyalkoxy having 2 to 8 C atoms, alkenyloxy having 3 to 8 C atoms, alkylthio having 1 to 8 C atoms, alkylsulphinyl having 1 to 8 C atoms, alkylsulphonyl having 1 to 8 C atoms, monoalkylamino having 1 to 8 C atoms, cycloalkylamino wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 C atoms and is optionally substituted, aryloxy wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms and is optionally substituted, arylthio wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms and is optionally substituted, cycloalkyloxy wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 C atoms and is optionally substituted, sulfo, sulfonylamino, acylamido, acyloxy or combinations thereof;

Het is a heterocyclic group, which is fully saturated, partially saturated or fully unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, aryl having 6 to 10 carbon atoms which is optionally substituted, alkyl having 1 to 8 C atoms, alkoxy having 1 to 8 C atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, OH, alkoxycarbonylalkyl having 3 to 8 carbon atoms, amino, monoalkylamino having 1 to 8 C atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 8 C atoms, SO_2R^{11}, $-CXR^{11}$, piperidinylethyl or combinations thereof;

Carbo is a partially unsaturated carbocyclic group having 5 to 14 carbon atoms, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl having 1 to 8 C atoms, alkoxy having 1 to 8 C atoms, hydroxy, nitro, cyano, oxo, or combinations thereof; and

R^{11} is alkyl having 1 to 4 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkenyl having 3 to 6 carbon atoms, alkynyl having 3 to 6 carbon atoms, wherein the alkyl, halogenated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, hydroxyalkyl having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, or Ar; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein when R is NR^6R^7, at least one of R^6 and R^7 is alkyl having 2 to 4 carbon atoms, alkoxyalkyl having 2 to 8 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, or cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, or R^6 and R^7 together are an alkylene group containing 4-6 carbon atoms which forms a ring with the N atom.

3. A compound according to claim 1, wherein R is not NR^6R^7.

4. A compound according to claim 1, wherein R' is H or CH_3.

5. A compound according to claim 1, wherein

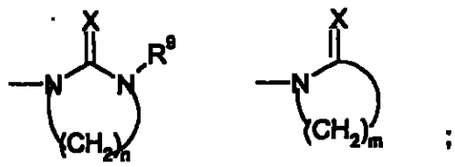
R' is H;

A is a radical according to formulas (a), (b) or (c);

R^1 is H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, alkyl having 1 to 4 carbon

atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms, wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms, alkylthio having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, Ar, Het, OAr, or OHet; or

R^1 is of one of the following formulas



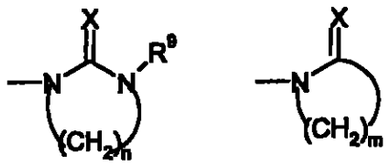
;

R^2 is H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, or cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms;

R^3 is H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms, wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het,

cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms, alkylthio having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, Ar, Het, OAr, or OHet; or

R^3 is of one of the following formulas

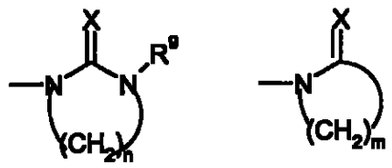


;

R^4 is H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms, wherein the alkyl, fluorinated alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are in each unsubstituted or substituted by Ar or Het, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms, alkylthio having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2

to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, Ar, Het, OAr, or OHet; or

R^4 is of one of the following formulas



; and

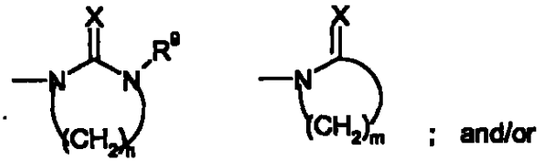
Het is a heterocyclic group, which is fully saturated, partially saturated or fully unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, aryl having 6 to 10 carbon atoms and is optionally substituted, alkyl having 1 to 8 C atoms, alkoxy having 1 to 8 C atoms, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, OH, alkoxycarbonylalkyl having 3 to 8 carbon atoms, amino, monoalkylamino having 1 to 8 C atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 8 C atoms, SO_2R^{11}, $-CXR^{11}$, piperidinylethyl or combinations thereof.

6. A compound according to claim 1, wherein at least one of R^1, R^3, or R^4 is

274
276

COH, NR^6R^7 wherein at least one of R^6 and R^7 is other than alkyl, carboxy, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, alkyl having 1 to 4 carbon atoms which is substituted by Ar or Het, fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms which is substituted by Ar or Het, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms which is optionally substituted by Ar or Het, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms which is optionally substituted by Ar or Het, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, OAr, OHet, or Het which is substituted by SO_2R^{11} or $-CXR^{11}$, or

is selected from the following formulas



; and/or

R^5 is carboxy, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms, alkyl substituted by Ar or Het, alkenyl substituted by Ar or Het, alkynyl substituted by Ar or Het, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, OAr, OHet, or Het which is substituted by SO_2R^{11} or $-CXR^{11}$.

7. A compound according to claim 1, wherein at least one of R^1, R^3, R^4, and R^5 is carboxy, alkoxycarbonyl having 2 to 6 carbon atoms, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, alkenyl having 2 to 6 carbon atoms, alkynyl having 2 to 6 carbon atoms, alkyl substituted by Ar or Het, alkenyl substituted by Ar or Het, alkynyl substituted by Ar or Het, cycloalkenyl having 5 to 8 carbon atoms, cycloalkenylalkyl having 6 to 9 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, OAr, OHet, or Het which is substituted by SO_2R^{11} or $-CXR^{11}$;

R^6 and R^7 are each, independently, H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, or cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, or R^6 and R^7 together are an alkylene group containing 4-6 carbon atoms which forms a ring with the N atom;

R^9 is Ar or Het; and

Het is a heterocyclic group, which is fully saturated, partially saturated or fully unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, aryl having 6 to 10 carbon atoms and is optionally substituted, alkyl having 1 to 8 C atoms, alkoxy having 1 to 8 C atoms, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, amino, monoalkylamino having 1 to 8 C atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 8 C atoms, SO_2R^{11}, $-CXR^{11}$, or combinations thereof.

8. A compound according to claim 7, wherein at least one of R^1, R^3, R^4, and R^5 is alkynyl having 2 to 6 carbon atoms, fluorinated hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, or Ar-alkynyl.

9. A compound according to claim 1, wherein said compound is of formula I, A is of formulae (a) or (c), X is O, R^2 is H or alkyl, and R^1 and R^4 are each F, Cl, CN, NO_2, NH_2, fluorinated alkyl, alkoxy, fluorinated alkoxy, fluorinated hydroxyalkyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkoxy, Ar, Ar-alkynyl, or Het.

276
278

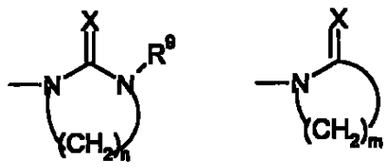
10. A compound according to claim 9, wherein R^1 and R^4 are each selected from F, Cl, CN, NO_2, NH_2, CF_3, OCH_3, OC_2H_5, OCF_3, 2,2,2,-trifluoro-1-hydroxyl-1-(trifluoromethyl)ethyl, ethynyl, propynyl, pentynyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopropylmethoxy, phenyl, phenylethynyl, dihydropyranyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, or morpholinyl.

11. A compound according to claim 9, wherein A is of formulae (c) and R^4 is CN, alkoxy, fluorinated alkoxy, and cycloalkylalkoxy.

12. A compound according to claim 1, wherein said compound is of formulae Ia or Ij, R^2 is H or alkyl, and R^1 and R^4 are each F, Cl, CN, NO_2, NH_2, fluorinated alkyl, alkoxy, fluorinated alkoxy, fluorinated hydroxyalkyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkoxy, Ar, Ar-alkynyl or Het.

13. A compound according to claim 1, wherein at least one R^1, R^3 or R^4 is COH, NR^6R^7 wherein at least one of R^6 and R^7 is other than alkyl, or NR^2COOR^8.

14. A compound according to claim 1, wherein at least one R^1, R^3 or R^4 is selected from the following formulas



15. A compound according to claim 1, wherein said compound exhibits 2 or 3 of substituents R^1, R^3, or R^4.

16. A compound according to claim 1, wherein R^2 is fluorinated alkyl having 1 to 4 carbon atoms.

17. A compound according to claim 1, wherein at least one R^6 and R^7 is alkoxyalkyl having 2 to 8 carbon atoms.

18. A compound according to claim 1, wherein said compound exhibits at least one R^9 group that is Ar-alkyl wherein the alkyl portion has 1 to 4 carbon atoms.

19. A compound according to claim 1, wherein said compound exhibits at least one Het that is a heterocyclic group, which is fully saturated, partially saturated or fully unsaturated, having 5 to 10 ring atoms in which at least 1 ring atom is a N, O or S atom, and which is substituted by at least one substituent selected from OH, alkoxycarbonylalkyl having 3 to 8 carbon atoms, and piperidinylethyl.

20. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula I and A is of subformula (a) attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position.

21. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula I and A is of subformula (b) attached to the remainder of the compound via its 4 or 7 position.

22. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula I and A is of subformula (c) attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position.

23. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula I and A is of subformula (d) attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position.

280

24. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula II and A is of subformula (a) attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position.

25. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula II and A is of subformula (b) attached to the remainder of the compound via its 4 or 7 position.

26. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula II and A is of subformula (c) attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position.

27. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula II and A is of subformula (d) attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position.

28. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula III and A is of subformula (a) attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position.

29. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula III and A is of subformula (b) attached to the remainder of the compound via its 4 or 7 position.

30. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula III and A is of subformula (c) attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position.

31. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula III and A is of subformula (d) attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position.

279

281

32. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula IV and A is of subformula (a) attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position.

33. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula IV and A is of subformula (b) attached to the remainder of the compound via its 4 or 7 position.

34. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula IV and A is of subformula (c) attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position.

35. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula IV and A is of subformula (d) attached to the remainder of the compound via its 3, 4 or 7 position.

36. A compound according to claim 1, wherein X is O.

37. A compound according to claim 1, wherein alkyl in each case is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, or tert-butyl.

38. A compound according to claim 1, wherein alkoxy in each case is methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, isobutoxy, and sec-butoxy.

39. A compound according to claim 1, wherein cycloalkyl in each case is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.

40. A compound according to claim 1, wherein Ar is in each case phenyl, napthyl or biphenyl, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl, hydroxy, alkoxy, nitro, methylenedioxy, ethylenedioxy, amino, alkylamino,

dialkylamino, hydroxyalkyl, hydroxyalkoxy, carboxy, cyano, acyl, alkoxycarbonyl, alkylthio, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, phenoxy, or acyloxy.

41. A compound according to claim 1, wherein Het is in each case dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, isoxazolinyl, furyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, or naphthyridinyl, which in each case is unsubstituted or substituted in one or more places by halogen, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, amino, alkylamino, or dialkylamino.

42. A compound according to claim 1, wherein Het is in each case 2-furyl, 3-furyl, 2-quinolinyl, 1,3-benzodioxyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 1,3-thiazoly-2-yl, 1,3-oxazol-2-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, 2-benzofuranyl, 2-benzothiophenyl, 3-thienyl, 2,3-dihydro-5-benzofuranyl, 4-indoyl, 4-pyridyl, 3-quinolinyl, 4-quinolinyl, 1,4-benzodioxan-6-yl, 3-indoyl, 2-pyrrolyl, tetrahydro-2H-pyran-4-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, 5-indolyl, 1,5-benzoxepin-8-yl, 3-pyridyl, 6-coumarinyl, 5-benzofuranyl, 2-isoimidazol-4-yl, 3-pyrazolyl, or 3-carbazolyl, which in each case is unsubstituted or substituted in one or more places by halogen, aryl, alkyl, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, amino, alkylamino, or dialkylamino.

43. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from:

3-{[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1H-indazole-6-carboxylic acid hydroformate,

3-{[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1H-indazole-6-carboxylic acid,

6-Amino-N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-oxazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(cyclohex-1-en-1-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(cyclohex-1-en-1-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(trifluoromethoxy)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(trifluoromethoxy)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-chloro-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-chloro-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyano-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyano-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyclopentyl-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-ethynyl-1H-indazole-3-carboxamide hydrochloride,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-ethynyl-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-ethynyl-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluoro-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluoro-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-hydroxy-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-hydroxy-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-phenoxy-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-phenoxy-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-piperidin-1-yl-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-piperidin-1-yl-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-pyrrolidin-1-yl-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydrochloride,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(cyclopropylmethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(pent-1-yn-1-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(pent-1-yn-1-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(phenylethynyl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(phenylethynyl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethyl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydrotrifluoroacetate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclohexyl-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclohexyl-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclopentyl-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-fluoro-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-hydroxy-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-hydroxy-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-1H-indazole-3-carboxamide hydrochloride,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-morpholin-4-yl-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-piperidin-1-yl-1H-indazole-3-carboxamide hydrotrifluoroacetate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-piperidin-1-yl-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-pyrrolidin-1-yl-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-oxazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(trifluoromethoxy)-1H-indazole-3-carboxamide hydrochloride,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(trifluoromethoxy)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(trifluoromethoxy)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-chloro-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-chloro-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyano-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyano-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyclopentyl-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-ethynyl-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-ethynyl-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluoro-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-fluoro-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-nitro-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydrochloride,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(cyclopropylmethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(morpholin-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(prop-1-yn-1-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(prop-1-yn-1-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethyl)-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)ethyl]-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyano-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclohexyl-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclohexyl-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-cyclopentyl-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-fluoro-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-1H-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-nitro-1H-indazole-3-carboxamide,
and physiologically acceptable salts thereof.

44. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from:

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1-methyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1-ethyl-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1-cyclopentyl-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(nitro)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(hydroxy)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(hydroxy)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-(nitro)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-bromo-5-methoxy-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-bromo-5-methoxy-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-4-nitro-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(nitro)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(nitro)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(hydroxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(formyl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

290

290

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(hydroxymethyl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(cyclopentylamino)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-4-(3-thienyl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-4-(2-thienyl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-methoxy-4-(2-thienyl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(propyl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(ethyl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

289
291

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(butyl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-cyclopropyl-5-methoxy-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-ethyl-5-methoxy-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(methyl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-ethynyl-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(cyclopropylmethoxy)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(2-methoxyethyl)amino]-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(1H-pyrrol-1-yl)-1H-indazole-3-carboxamide,

5-Amino-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide,

5-Amino-*N*-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide,

4-Amino-*N*-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide,

6-Amino-*N*-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

6-Amino-*N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

7-Amino-*N*-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(cyclopropylmethyl)amino]-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(4-methoxyphenyl)acetyl]amino}-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(trifluoroacetyl)amino]-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(ethylsulfonyl)amino]-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(methylsulfonyl)amino]-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(ethylsulfonyl)amino]-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(ethylsulfonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(ethylsulfonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(methylsulfonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(methylsulfonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-[(methylsulfonyl)amino]-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(benzylsulfonyl)amino]-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[({[2-(2,6-dichlorophenyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(3-cyanophenyl)amino]carbonyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[({[2-(4-florophenyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(3,4-dimethylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(2,5-dimethylphenyl)amino]carbonyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(4-methylbenzyl)amino]carbonyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[({[2-(4-methylphenyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[({[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]amino}carbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(cyclopentylamino)carbonyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(3-methoxybenzyl)amino]carbonyl}amino)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(cyclopentylamino)carbonyl]amino}-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(3-methoxybenzyl)amino]carbonyl}amino)-1H-indazole-3-carboxamide,

292

294

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1H-indazole-3-carboxamide,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(cyclopentylamino)carbonyl]amino}-1H-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-ylamino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[1-(2-piperidin-1-ylethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-1H-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

Ethyl [4-(3-{[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1H-indazol-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]acetate hydroformate,

Benzyl (3-{[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1H-indazol-5-yl)carbamate,

Vinyl (3-{[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1H-indazol-5-yl)carbamate, and

physiologically acceptable salts thereof.

45. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from:

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-bromo-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,8-dihydropyrrolo[3,2-g]indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzyl-6-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(3-thienyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-7-fluoro-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-fluoro-5-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-cyclopropyl-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-5-(3-thienyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(methyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(hydroxy)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride,

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl)-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-(1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl)-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(cyclopropylmethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(cyclopentyloxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(cyclopropylmethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(benzyloxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yloxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[2-(dimethylamino)ethoxy]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-1-(ethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-bromo-1-(ethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-1-(cyclopropylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(dimethylamino)methyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(diethylamino)methyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(pyrrolidin-1-yl)methyl]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)oxy]-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-ethyl-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-ethyl-5-trifluoromethoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-cyclopropylmethyl-6-methoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-cyclopropylmethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-*N*-cyclopropylmethyl-5-trifluoromethoxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrochloride,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-ethyl-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-cyclorpopylmethyl-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-ethyl-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-formylcyclohex-1-en-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(2-methoxyethoxy)propoxy]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(4-ethylpiperazin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[4-(3-furoyl)piperazin-1-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-ethoxypyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-ethoxypyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

6-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide,

5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(ethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

6-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(ethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

297
299

Methyl 4-[(3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-5-yl)amino]butanoate dihydroformate,

Methyl 4-[(3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-6-yl)amino]butanoate dihydroformate,

tert-Butyl {2-[(3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1,2-benzisothiazol-6-yl)amino]ethyl}propylcarbamate hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(1,3-thiazol-2-ylmethyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(dimethylamino)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2-methoxyethyl)-5-[(2-methoxyethyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[2-(diethylamino)-2-oxoethyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(butylamino)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(cyclopropylmethyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(dimethylamino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(diethylamino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1-(cyclopropylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(trifluoroacetyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylcarbonyl)-5-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-[(4-methoxyphenyl)acetyl]-5-{[(4-methoxyphenyl)acetyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
6-(Acetylamino)-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(dimethylamino)sulfonyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
5-Amino-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(benzylsulfonyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide dihydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-6-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide,
N(3)-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N(1)-(3-methoxybenzyl)-5-({[(3-methoxybenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-1,3-dicarboxamide,
N(3)-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N(1)-(4-fluorobenzyl)-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-1,3-dicarboxamide,
N(3)-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N(1)-cyclopentyl-5-{[(cyclopentylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-1,3-dicarboxamide hydroformate,
N(3)-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-N(1)-propyl-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-1,3-dicarboxamide,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-({[(cyclopropylmethyl)amino]carbonothioyl}amino)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-({[(cyclopropylmethyl)amino]carbonothioyl}amino)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(propylmethylamino)carbonothioyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[(tert-butylamino)carbonothioyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,
N-[(3*R*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(sec-butylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-ethyl-6-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(ethyl)-5-{[(propylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

Isopropyl {3-{[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1*H*-indazol-5-yl}carbamate hydroformate,

Isopropyl {3-{[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-1-[(isopropylamino)carbonyl]-1*H*-indazol-5-yl}carbamate hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Oxido-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrobromide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-hydroxy-1*H*-indazole-3-carboxamide hydrobromide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-{[(diethylamino)carbonyl]amino}-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)amino]-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(2-oxo-4-phenylpyrrolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

300

302

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(2-oxo-3-propylimidazolidin-1-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-{[2-(propylamino)ethyl]amino}-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-isopropyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(3-propyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-bromo-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-bromo-1,2-benzisoxazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-methyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-isopropyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-(3-propyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide,

6-[Acetyl(methyl)amino]-*N*-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[methyl(propionyl)amino]-1,2-benzisothiazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-methoxy-*N*-methyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1-ethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1-ethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1-cyclopropylmethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2-methoxyethyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(tetrahydrofuran-3-yl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-5-[3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1-(cyclopropylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-[3-(benzyloxy)pyrrolidin-1-yl]-1-ethyl-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

tert-Butyl 3-[3-{[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylamino]carbonyl}-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazol-1-yl]pyrrolidine-1-carboxylate hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-pyrrolidin-3-yl-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1-(2-thienylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

N-[(3*S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-(2-phenoxyethyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide hydroformate,

and

physiologically acceptable salts thereof.

46. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 45 and a pharmaceutically acceptable carrier.

47. A method of selectively activating/stimulating α-7 nicotinic receptors in a patient wherein such activation/stimulation has a therapeutic effect, comprising

administering to the patient in need thereof an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

48. A method of treating a patient suffering from a psychotic disease, a neurodegenerative disease involving a dysfunction of the cholinergic system, and/or a condition of memory and/or cognition impairment, comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

49. A method according to claim 48, wherein said patient is suffering from schizophrenia, anxiety, mania, depression, manic depression, Tourette's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's disease, Alzheimer's disease, Lewy Body Dementia, Amyotrophic Lateral Sclerosis, memory impairment, memory loss, cognition deficit, attention deficit, and/or Attention Deficit Hyperactivity Disorder.

50. A method of treating a patient suffering from dementia and/or another condition with memory loss, comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

51. A method of treating a patient suffering from memory impairment due to mild cognitive impairment due to aging, Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeld-Jakob disease, depression, aging, head trauma, stroke, CNS hypoxia, cerebral senility, multiinfarct dementia, HIV and/or cardiovascular disease comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

52. A method of treating and/or preventing dementia in an Alzheimer's patient comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45 to inhibit the binding of an amyloid beta peptide with nACh receptors.

53. A method of treating a patient for alcohol withdrawal or treating a patient with anti-intoxication therapy comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

54. A method of treating a patient to provide for neuroprotection against damage associated with strokes and ischemia and glutamate-induced excitotoxicity comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

55. A method of treating a patient suffering from nicotine addiction, pain, jetlag, obesity and/or diabetes, comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

56. A method of inducing smoking cessation in a patient comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

57. A method of treating a patient suffering from mild cognitive impairment (MCI), vascular dementia (VaD), age-associated cognitive decline (AACD), amnesia associated with open-heart-surgery, cardiac arrest, general anesthesia, memory deficits from exposure to anesthetic agents, sleep deprivation induced cognitive impairment, chronic fatigue syndrome, narcolepsy, AIDS-related dementia, epilepsy-related cognitive impairment, Down's syndrome, Alcoholism related dementia, drug/substance induced memory impairments, Dementia Pugilistica (Boxer Syndrome), or animal dementia comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

58. A method for treating loss of memory comprising administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

59. A method for treating a patient suffering from memory impairment comprising administering to the patient a compound according to according to any one of claims 1 to 45.

60. A method according to claim 59, wherein said memory impairment is due to decreased nicotinic acetylcholine receptor activity.

61. A method for the treatment or prophylaxis of a disease or condition resulting from dysfunction of nicotinic acetylcholine receptor transmission in a patient comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

62. A method for the treatment or prophylaxis of a disease or condition resulting from defective or malfunctioning nicotinic acetylcholine receptors in a patient comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

63. A method for the treatment or prophylaxis of a disease or condition resulting from suppressed nicotinic acetylcholine receptor transmission in a patient comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

64. A method for the treatment or prophylaxis of a disease or condition resulting from loss of cholinergic synapses in a patient comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

65. A method for protecting neurons in a patient from neurotoxicity induced by activation of α7nACh receptors comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

66. A method for the treatment or prophylaxis of a neurodegenerative disorder by inhibiting the binding of Aβ peptides to α7nACh receptors in a patient, comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

67. A method for treating a patient suffering from an inflammatory disease, comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 45.

68. A method according to claim 67, wherein said inflammatory disease is rheumatoid arthritis, diabetes or sepsis.

69. A method according to any one of claims 47 to 68, wherein said patient is a human.

Copie SFC

306
308

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2005/092890
PCT/US2005/010120

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

HEANEY, Brion, P.
Milben, White, Zelano & Branigan, P.C.
Arlington Courthouse Plaza 1
Suite 1400
2200 Clarendon Boulevard
Arlington, VA 22201
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

AUG - 8 2006

Date of mailing (day/month/year)	
27 July 2006 (27.07.2006)	
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTICE
[redacted]	

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US2005/010120	25 March 2005 (25.03.2005)	25 March 2004 (25.03.2004)

Applicant

MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION et al

1. ATTENTION: For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does not apply, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
06 October 2005 (06.10.2005)

AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, NA, PG, RU, SY, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BW, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SG, SK, SL, SM, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW

In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. TIME LIMITS for entry into the national phase

For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For regular updates on the applicable time limits (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer

Simin Baharlou

e-mail: pt09@wipo.int

307
309

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.
Attn. Heaney, Brion P.
Arlington Courthouse Plaza I
2200 Clarendon blvd, Suite 1400
Arlington, Virginia 22201
UNITED STATES OF AMERICA

RECEIVED
DEC 20 2005
MILLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.

Applicant's or agent's file reference MEMORY-0050-WO ✓	Date of mailing (day/month/year) 14. 12. 2005
International application No. PCT/US2005/010120 ✓	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
Applicant MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION	International filing date (day/month/year) 25/03/2005

CASE Article 19 Amdt +
ACTION Written Opin
DUE DATE 2/14/06

1. [x] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

   For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

   Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Stefan Brell

Form PCT/ISA/220 (January 2004) (See notes on accompanying sheet)

3308

3310

PATENT COOPERATION TRE Y

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
MEMORY-0050-WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2005/010120	25/03/2005	25/03/2004
Applicant		
MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 8 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.
2. [ ] Certain claims were found unsearchable (See Box II).
3. [X] Unity of invention is lacking (see Box III).
4. With regard to the title,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:
5. With regard to the abstract,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.
6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract.

309
311

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/010120

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D453/02 A61K31/439 A61P25/18 A61P25/24 A61P25/26
A61P25/28 A61P25/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/100858 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; WALKER, DANIEL, P; WISHKA, DONN, G; CORBET) 19 December 2002 (2002-12-19) claims 18,36; example 14	1-20,22, 36-69
A	WO 03/072578 A (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; JACOBSEN, ERIC, JON; MYERS, JASON, K; WALK) 4 September 2003 (2003-09-04) examples 1-17	1-20,22, 36-69
A	DE 103 05 922 A1 (BAYER AG) 4 March 2004 (2004-03-04) the examples	1-20,22, 36-69
P,X	WO 2004/029050 A (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION; XIE, WENGE; HERBERT, BRIAN; NGUYEN) 8 April 2004 (2004-04-08) examples 71-73,77-79,85-88,91-94	1-20,22, 36-69

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
'E' earlier document but published on or after the international filing date
'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 November 2005	14. 12. 2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bakboord, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/010120

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& DE 101 56 719 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 28 May 2003 (2003-05-28)	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/010120

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 47-69
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 47-69 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [X] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

1-20, 22, 36-69

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

~~372~~
374

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-10, 12-20, 36-69

A compound of formula I wherein A is (a)

2. claims: 1-8, 12-19, 21, 36-42, 46-69

A compound of formula I wherein A is (b)

3. claims: 1-19, 22, 36-69

A compound of formula I wherein A is (c)

4. claims: 1-4, 6-8, 12-19, 23, 36-42, 46-69

A compound of formula I wherein A is (d)

5. claims: 1-8, 13-19, 24, 36-42, 46-69

A compound of formula II wherein A is (a)

6. claims: 1-8, 13-19, 25, 36-42, 46-69

A compound of formula II wherein A is (b)

7. claims: claims 1-8, 13-19, 26, 36-42, 46-69

A compound of formula II wherein A is (c)

8. claims: 1-4, 6-8 13-19, 27, 36-42, 46-69

A compound of formula II wherein A is (d)

9. claims: 1-8, 13-19, 28, 36-42, 46-69

A compound of formula III wherein A is (a)

10. claims: 1-8, 13-19, 29, 36-42, 46-69

A compound of formula III wherein A is (b)

11. claims: 1-8, 13-19, 30, 36-42, 46-69

International Application No. PCT/US2005/010120

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A compound of formula III wherein A is (c)

12. claims: 1-4, 6-8, 13-19, 31, 36-42, 46-69

A compound of formula III wherein A is (d)

13. claims: 1-8, 13-19, 32, 36-42, 46-69

A compound of formula IV wherein A is (a)

14. claims: 1-8, 13-19, 33, 36-42, 46-69

A compound of formula IV wherein A is (b)

15. claims: 1-8, 13-19, 34, 36-42, 46-69

A compound of formula IV wherein A is (c)

16. claims: claims 1-4, 6-8, 13-19, 35-42, 46-69

A compound of formula IV wherein A is (d)

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/010120

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100858 A	19-12-2002	CA 2445471 A1	19-12-2002
		EP 1404674 A2	07-04-2004
		JP 2004534065 T	11-11-2004
WO 03072578 A	04-09-2003	AU 2003214936 A1	09-09-2003
		BR 0307874 A	28-12-2004
		CA 2475773 A1	04-09-2003
		EP 1478646 A1	24-11-2004
		JP 2005525357 T	25-08-2005
DE 10305922 A1	04-03-2004	NONE	
WO 2004029050 A	08-04-2004	AU 2003276919 A1	19-04-2004
		BR 0314485 A	26-07-2005
		CA 2499128 A1	08-04-2004
		CN 1684962 A	19-10-2005
		EE 200500011 A	15-06-2005
		EP 1543000 A1	22-06-2005
		MA 27453 A1	01-07-2005
DE 10156719 A1	28-05-2003	AU 2002349021 A1	10-06-2003
		CA 2467367 A1	30-05-2003
		WO 03043991 A1	30-05-2003
		EP 1448530 A1	25-08-2004
		US 2005209236 A1	22-09-2005

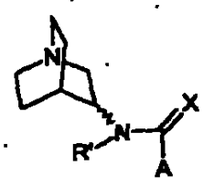
345
377

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/010120

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates generally to the field of ligands for nicotinic acetylcholine receptors (nACh receptors), activation of nACh receptors, and the treatment of disease conditions associated with defective or malfunctioning nicotinic acetylcholine receptors, especially of the brain. Further, this invention relates to novel compounds (e.g., indazoles and benzothiazoles), which act as ligands for the α7 nACh receptor subtype, methods of preparing such compounds, compositions containing such compounds, and methods of use thereof.



(I)

~~346~~
318

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2005/010120	25.03.2005	25.03.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D453/02, A61K31/439, A61P25/18, A61P25/24, A61P25/26, A61P25/28, A61P25/32

Applicant
MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Bakboord, J

Telephone No. +49 89 2399-2166

317
319

WRITTEN OPINION F THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/010120

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☐ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☐ in written format

   ☐ in computer readable form

   c. time of filing/furnishing:

   ☐ contained in the international application as filed.

   ☐ filed together with the international application in computer readable form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION F THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/010120

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 47-89

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 47-89 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

WRITTEN OPINION F THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/US2005/010120

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:

   ☒ paid additional fees.

   ☐ paid additional fees under protest.

   ☐ not paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☐ all parts.

   ☒ *the parts relating* to claims Nos. 1-20, 22, 36-69

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	6-20, 22
	No:	Claims	1-5, 36-69
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-20, 22, 36-69
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-20, 22, 36-48
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

~~320~~
322

WRITTEN PINION F THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/010120

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

   and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

   see form 210

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 47-69 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

IV Lack of unity of invention

A compound of formula I in which A is (a) is already known from WO02/100858 as a ligand for the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor. The same is true for a compound of formula I in which A is (b), (c) and (d). Starting from this prior art the problem to be solved by the present application may be regarded as how to provide (novel) possibly improved ligands for the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor. One solution to this problem is alleged to be the provision of further compounds of formula I in which is A is (a). Another solution to this problem may be seen in the provision of further compounds of formula I in which A is (b). Yet another solution can be seen in the provision of further compounds of formula I in which A is (c). Other solutions are the provision of further compounds of formula I in which A is (d), compounds of formula II, compounds of formula III and compounds of formula IV. No unifying technical relationship between the different solutions is present. The application therefore lacks unity of invention (Art 13 PCT).

V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 The present invention relates to quinuclidine derivatives, which act as ligands for the α7 nicotinic acetylcholine receptor.

V.2 Reference is made to the following documents:

D1: WO 02/100858 A

D2: WO 03/072578 A
D3: DE 103 05 922 A1
D4: WO 2004/029050 A (MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION; XIE, WENGE; HERBERT, BRIAN; NGUYEN) 8 April 2004 (2004-04-08)
Document D4 was published after the priority date. In the presumption the priority is valid this document is not regarded as prior art.

V.3 Novelty

Document D1 discloses a compound of formula I in which A is (a), X is O, R' is H, R^1 is H and R^2 is H (example 14) and compounds of formula I in which A is (c), X is O, R' is H, R^4 is methyl or ethyl (claim 18). The compounds are useful as a ligand for the α7 nicotinic acetylcholine receptor.
Document D2 discloses compounds of formula I in which A is quinoline, 1,8-naphthyridine, isoquinoline (examples 8-14). The compounds are useful as ligands for the α7 nicotinic acetylcholine receptor.
Document D3 discloses compounds of formula I in which A is benzothiophen, benzofuran. The compounds are useful as ligands for the α7 nicotinic acetylcholine receptor.
It is noted that document D4 discloses compounds of formula I in which A is (a), or A is (c) and X is O. The compounds are useful as ligands for the α7 nicotinic acetylcholine receptor.

A compound of formula I in which A is (a) or A is (c) is disclosed in document D1. Claims 1-5, 36-45 therefore do not fulfill the requirements of Art 33(2) PCT.

A compound of formula I in which A is (a) or A is (c) as disclosed in claims 6-20, 22 is disclosed in none of the documents. These claims therefore fulfill the requirements of Art 33(2) PCT.

A pharmaceutical composition comprising a compound of formula I in which A is (a) or A is (c) is disclosed in document D1, claim 46 therefore does not fulfill the requirements of Art 33(2) PCT.

A method of treating comprising administering to a patient a compound of formula I in which A is (a) or A is (c) is disclosed in document D1. Claims 47-69 therefore do not fulfill the requirements of Art 33(2) PCT.

V.4 Inventive step

The use of compounds of formula I in which A is (a) or A is (c) as ligands for the α7 nicotinic acetylcholine receptor is already known from document D1. In as far the compounds of the present application are novel it has not been shown in how far they have better properties than the compounds known from document D1. Inventive step can therefore at present not be acknowledged (Art 33(3) PCT).

V.5 Industrial applicability

For the assessment of the present claims 47-69 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

VI Certain documents cited

WO 2004/029050 A

TENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

RECEIVED NOV P.C. 4 2005 ALLEN, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.

HEANEY, Brian, P.
Allen, White, Zelano & Branigan P.C.
Arlington Courthouse Plaza 1
Suite 1400
2200 Clarendon Boulevard
Arlington, VA 22201
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year): 27 October 2005 (27.10.2005)	
Applicant's or agent's file reference: MEMORY-0050-WO	IMPORTANT NOTICE
International application No.: PCT/US2005/010120	International filing date (day/month/year): 25 March 2005 (25.03.2005)
Priority date (day/month/year): 25 March 2004 (25.03.2004)	
Applicant: MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION et al	

1. ATTENTION: For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), does apply, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
06 October 2005 (06.10.2005)

   CH

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, does not apply, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

   LU, SE, TZ, UG, ZM

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. TIME LIMITS for entry into the national phase

   For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 20 MONTHS from the priority date.

   In practice, those limits other than the 20-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For regular updates on the applicable time limits (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Simin Baharlou
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 71 30

Form PCT/IB/308(First Notice) (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2005/010120

From the INTERNATIONAL BUREAU

RECEIVED
JUL 19 2005
MILLER, WHITE, ZELANO & BRANIGAN, P.C.

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HEANEY, Brion, P
Miller, White, Zelano & Branigan, P.C.
Arlington Courthouse Plaza 1
Suite 1400
2200 Clarendon Boulevard
Arlington, VA 22201
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 04 July 2005 (04.07.2005)	
Applicant's or agent's file reference MEMORY-0050-WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/010120	International filing date (day/month/year) 25 March 2005 (25.03.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 25 March 2004 (25.03.2004)
Applicant MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
25 March 2004 (25.03.2004)	60/556,951	US	13 June 2005 (13.06.2005)
06 October 2004 (06.10.2004)	60/616,033	US	13 June 2005 (13.06.2005)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Alicia OLAIZ
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. (41-22) 338.71.30 Telephone No. +41 22 338 9288

Form PCT/IB/304 (January 2004) CH20TOBN

PATENT COOPERATION TREATY

JUL 11 2005

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

HEANEY, Brion, P.
Millen, White, Zelano & Branigan, P.C.
Arlington Courthouse Plaza 1
Suite 1400
2200 Clarendon Boulevard
Arlington, VA 22201
United States of America

Date of mailing (day/month/year)	IMPORTANT NOTIFICATION
27 June 2005 (27.06.2005)	
Applicant's or agent's file reference	**International application No.**
MEMORY-0050-WO	PCT/US2005/010120

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION (for all designated States except US)
XIE, Wenge et al (for US)

International filing date	:	25 March 2005 (25.03.2005)
Priority date(s) claimed	:	25 March 2004 (25.03.2004) 06 October 2004 (06.10.2004)
Date of receipt of the record copy by the International Bureau	:	15 June 2005 (15.06.2005)
List of designated Offices	:	

AP :BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
EP :AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR
OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National :AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: R. Meach (Fax 338-71-30)
Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Telephone No. (41-22) 338 9266

Form PCT/IB/301 (January 2004)

008727840

Continuation of Form PCT/IB/301

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

Date of mailing (day/month/year)	IMPORTANT NOTIFICATION
27 June 2005 (27.06.2005)	
Applicant's or agent's file reference	**International application No.**
MEMORY-0050-WO	PCT/US2005/010120

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)
- requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this Notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19928, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette ("Section IV" part published on a weekly basis), to the PCT Newsletter (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the PCT Applicant's Guide (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages the site including those of the Gazette, Newsletter and Guide, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within the time limit which is reasonable under the circumstances (Rule 17.1(a)).

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit (and all other PCT time limits) is the filing date of the earliest application whose priority is claimed (Article 2(xi)(b)).

INDAZOLES, BENZOTIAZOLES, BENZOISOTIAZOLES, BENZISOXAZ LES, Y PREPARACIÓN Y USOS DE ESTOS

RESUMEN

La presente invención se relaciona en general con el campo de los ligandos para receptores nicotínicos de acetilcolina (receptores nAChh), con la activación de receptores nACh y con el tratamiento de condiciones de enfermedad asociadas con receptores nicotínicos de acetilcolina defectuosos o con un funcionamiento incorrecto, especialmente en el cerebro. Además, esta invención se relaciona con nuevos compuestos (por ejemplo, indazoles o benzotiazoles) que actúan como ligandos para el receptor nACh del subtipo α7, con métodos para preparar estos compuestos, con composiciones que comprenden estos compuestos, y con métodos para usarlas.

330
332

INDAZOLES, BENZOTIAZOLES, BENZOISOTIAZOLES, BENZISOXAZ LES, Y PREPARACIÓN Y USOS DE ESTOS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los EEUU con Nº de Acta 60/555951, presentada el 25 de Marzo de 2004, y la Solicitud Provisional de los EEUU con Nº de Acta 60/616033, presentada el 6 de Octubre de 2004, cuyas descripciones completas se incorporan en la presente documentación a modo de referencia.

Esta solicitud también se relaciona con la Solicitud de Patente de los EEUU con Nº de Acta 10/669645, presentada el 25 de Septiembre de 2003, que reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los EEUU con Nº de Acta 60/413151, presentada el 25 de Septiembre de 2002, y la Solicitud Provisional de los EEUU con Nº de Acta 60/448469, presentada el 21 de Febrero de 2003, cuyas descripciones completas se incorporan en la presente documentación a modo de referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona en general con el campo de los ligandos para receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), con la activación de nAChR y con el tratamiento de condiciones de enfermedad asociadas con receptores nicotínicos de acetilcolina defectuosos o con un funcionamiento incorrecto, especialmente en el cerebro. Además, esta invención se relaciona con nuevos compuestos que actúan como ligandos para el nAChR del subtipo α7, con métodos para preparar estos compuestos, con composiciones que comprenden estos compuestos, y con métodos para usarlas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Existen dos tipos de receptores para el neurotransmisor acetilcolina: los receptores muscarínicos y los receptores nicotínicos, sobre la base de la selectividad de la acción de la muscarina y la nicotina, respectivamente. Los receptores muscarínicos son receptores unidos a proteína G. Los receptores nicotínicos son miembros de la familia de canales de iones abiertos por ligandos.

Cuando se los activa, aumenta la conductancia de los iones a través de los canales de iones nicotínicos.

In vitro, la proteína receptora nicotínica alfa-7 forma un canal homopentamérico que es altamente permeable a una variedad de cationes (por ejemplo, Ca^{++}). Cada receptor nicotínico alfa-7 tiene cuatro dominios transmembrana, denominados M1, M2, M3 y M4. Se ha sugerido que el dominio M2 forma la pared que recubre el canal. El alineamiento de las secuencias indica que el receptor nicotínico alfa-7 está muy conservado durante la evolución. El dominio M2, que recubre el canal, presenta una secuencia proteica idéntica desde los pollos hasta los seres humanos. Para hallar descripciones del receptor alfa-7, véanse, 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.

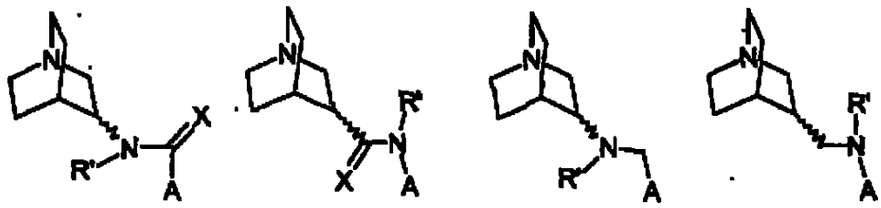
El canal del receptor nicotínico alfa-7 se expresa en diversas regiones del cerebro, y se cree que participa en muchos procesos de importancia biológica en el sistema nervioso central (CNS), incluyendo el aprendizaje y la memoria. Los receptores nicotínicos alfa-7 se localizan en las terminales presinápticas y postsinápticas, y se ha sugerido que participan en la modulación de la transmisión sináptica. Por consiguiente, resulta de interés el desarrollo de nuevos compuestos que actúen como ligandos para el receptor del subtipo α7nACh, para el tratamiento de condiciones de enfermedad asociadas con receptores nicotínicos de acetilcolina defectuosos o con un funcionamiento incorrecto.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención se relaciona con nuevos compuestos que actúan como ligandos para el receptor del subtipo α7nACh, con métodos para preparar estos compuestos, con composiciones que comprenden estos compuestos, y con métodos para usarlos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

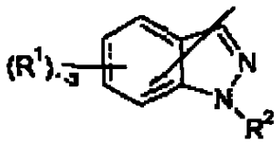
En la presente invención se incluyen los compuestos de las fórmulas I, II, III o IV:

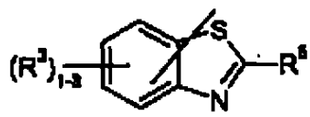


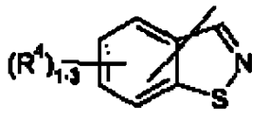
(I) (II) (III) (IV)

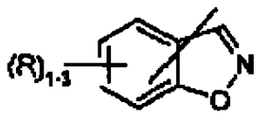
donde

A es

(a) 

(b) 

(c)  o

(d) 

X es O o S;

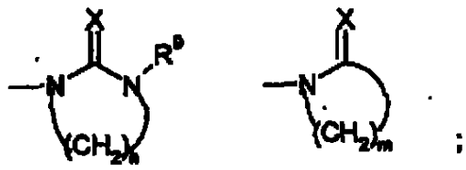
R' es H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo halogenado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, o un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono;

R es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$,

$NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, -O-(C_{1-6}-alquil-O)$_{1-2}$-C_{1-6}alquilo, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alquil-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alquil-Ar, NR^2-C_{1-6}-alquil-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alquil-NR^2, -O-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, CF_3), un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, propinilo, pentenilo), donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het (por ejemplo, fenilacetilen C_6H_5-C C-), un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o que está sustituido con HCO-, C_{1-6}-alcoxilo, NR^6R^7, CO-NR^6R^7, C_{2-6}-alcoxicarbonilo, o -CO-R^{10}, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilmetoxilo), un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, SCH_3), un alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCF_3, $OCHF_2$), un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, 2,2,2,-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etilo), un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, carbo-O, Ar-C_{1-6}-alquil-O-, Het-C_{1-6}-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alquil-NR^2-, o Ar-C_{1-6}-alquil-Het-O-,

con la condición de que R no es NH_2;

o R tiene una de las siguientes fórmulas



n es entre 2 y 4;

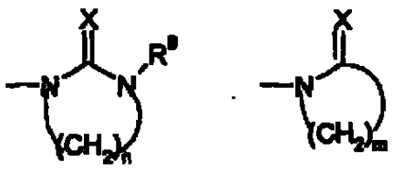
m es entre 3 y 5; o

dos R pueden formar juntos una estructura de anillos de 5 miembros fusionados que contiene al menos un átomo de N;

R^1 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 NR^2COOR^8, NR^2CSR^8 $NR^2CONR^2R^9$ $NR^2CSNR^2R^9$ $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, -O-(C_{1-6}-alquil-O)$_{1-2}$-C_{1-6}-alquilo, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alquil-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alquil-Ar, NR^2-C_{1-6}-alquil-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alquil-NR^2, -O-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, CF_3), un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, propinilo, pentenilo), donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het (por ejemplo, fenilacetilen C_6H_5-C C-), un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o que está sustituido con HCO-, C_{1-6}-alcoxilo, NR^6R^7, CO-NR^6R^7, C_{2-6}-alcoxicarbonilo, o -CO-R^{10}, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilmetoxilo), un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, SCH_3), un alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCF_3, $OCHF_2$), un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por

ejemplo, 2,2,2,-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etilo), un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, carbo-O, Ar-C_{1-6}-alquil-O-, Het-C_{1-6}-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alquil-NR^2-, o Ar-C_{1-6}-alquil-Het-O-; o

R^1 tiene una de las siguientes fórmulas



;

o

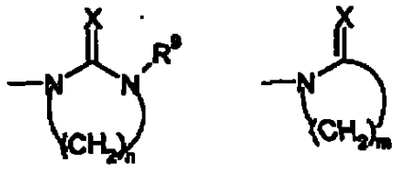
dos R^1 pueden formar juntos una estructura de anillos de 5 miembros fusionados que contiene al menos un átomo de N;

R^2 es H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, C_{1-4}-alquil-CO-fluorado, C_{3-7}-cicloalquil-CO-, C_{1-4}-alquil-NH-CO-, C_{3-7}-cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar-C_{1-4}alquil-, Ar-C_{1-4}-alquil-CO-, Ar-C_{1-4}-alquil-SO_2-, C_{1-4}-alquil-O-C_{1-4}-alquilo (por ejemplo, CH_2CH_2-O-CH_3), o Ar-C_{1-4}-alquil-NH-CO-;

R^3 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^8, SO_2R^{10}, SOR^{10}, -O-(C_{1-6}-alquil-O)$_{1-2}$-C_{1-6}alquilo, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alquil-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alquil-Ar, NR^2-C_{1-6}-alquil-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alquil-NR^2, -O-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, CF_3), un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono (por ejemplo etinilo, propinilo, pentenilo), donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o

sustituidos con Ar o Het (por ejemplo, fenilacetilen $C_6H_5{\equiv}C$-), un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o que está sustituido con HCO-, C_{1-6}-alcoxilo, NR^6R^7, $CO\text{-}NR^6R^7$, C_{1-6}-alcoxicarbonilo, o $\text{-}CO\text{-}R^{10}$, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilmetoxilo), un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, SCH_3), un alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCF_3, $OCHF_2$), un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, 2,2,2,-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etilo), un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, carbo-O, Ar-C_{1-6}-alquil-O-, Het-C_{1-6}-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alquil-NR^2-, o Ar-C_{1-6}-alquil-Het-O-; o

R^3 tiene una de las siguientes fórmulas



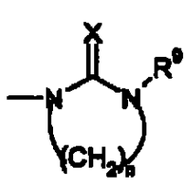
; o

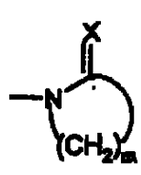
dos R^3 pueden formar juntos una estructura de anillos de 5 miembros fusionados que contiene al menos un átomo de N;

R^4 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, $\text{-}O\text{-}(C_{1-6}1\text{-alquil-}O)_{1-2}\text{-}C_{1-6}$-alquilo, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alquil-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alquil-Ar,

NR^2-C_{1-6}-alquil-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alquil-NR^2, -O-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, CF_3), un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, propinilo, pentenilo), donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het (por ejemplo, fenilacetilen C_6H_5-C C-), un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o que está sustituido con HCO-, C_{1-6}-alcoxilo, NR^6R^7, CO-NR^6R^7, C_{2-6}-alcoxicarbonilo, o -CO-R^{10}, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilmetoxilo), un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, SCH_3), un alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCF_3, $OCHF_2$), un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, 2,2,2,-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etilo), un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, carbo-O, Ar-C_{1-6}-alquil-O-, Het-C_{1-6}-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alquil-NR^2-, o Ar-C_{1-6}-alquil-Het-O-; o

R^4 tiene una de las siguientes fórmulas





; o

dos R^4 pueden formar juntos una estructura de anillos de 5 miembros fusionados que contiene al menos un átomo de N;

R^5 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, CF_3), un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, propinilo, pentenilo), donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het (por ejemplo, fenilacetilen C_6H_5-C C-), un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilmetoxilo), un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, SCH_3), un alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCF_3, $OCHF_2$), un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, 2,2,2,-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etilo), un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, u OHet;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente, H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxialquilo que tiene entre 2 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, o un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, o R^6 y R^7 son juntos un grupo alquileno que

contiene entre 4 y 6 átomos de carbono, que forma un anillo con el átomo de N (por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo);

R^8 es H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, CF_3), un alquenilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, propinilo, pentenilo), donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het (por ejemplo, fenilacetilen C_6H_5-C C-), un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, Ar, o Het;

R^9 es Ar, Ar-alquilo, donde la porción de alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, o Het;

R^{10} es un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, CF_3), un alquenilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, propinilo, pentenilo), donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het (por ejemplo, fenilacetilen C_6H_5-C C-), un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4

átomos de carbono, NR^6R^7, NR^2R^8, Ar, o Het;

Ar es un grupo arilo que contiene entre 6 y 10 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido con uno o más alquilos que tienen entre 1 y 8 átomos de C, un alcoxilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, halógeno (F, Cl, Br o I, preferiblemente F o Cl), dialquilamino, donde cada una de las porciones de alquilo entre 1 y 8 átomos de C, amino, ciano, hidroxilo, nitro, un alquilo halogenado que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alcoxilo halogenado que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 8 átomos de C, un alqueniloxilo que tiene entre 3 y 8 átomos de C, un alquiltiol que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alquilsulfinilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alquilsulfonilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 8 átomos de C, cicloalquilamino, donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de C, y está opcionalmente sustituido, ariloxilo, donde la porción de arilo contiene entre 6 y 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo), y está opcionalmente sustituido, ariltiol, donde la porción de arilo contiene entre 6 y 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo), y está opcionalmente sustituido, cicloalquiloxilo, donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de C, y está opcionalmente sustituido, sulfo, sulfonilamino, acilamido (por ejemplo, acetamido), aciloxilo (por ejemplo, acetoxilo), o combinaciones de éstos;

Het es un grupo heterocíclico que está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente no saturado, que tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo, en el que al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos (F, Cl, Br o I, preferiblemente F o Cl), un arilo que tiene entre 6 y 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) que está opcionalmente sustituido, un alquilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alcoxilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, OH, un alcoxicarbonilalquilo que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono, amino,

un monoalquilamino que tiene entre 1 y 8 átomos de C, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de C, SO_2R^{11}, CXR^{11}, piperidiniletilo, o combinaciones de éstos;

Carbo es un grupo carbocíclico parcialmente no saturado que tiene entre 5 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos, un alquilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alcoxilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, hidroxilo, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de éstos (por ejemplo, indanilo, tetrahidronaftenilo, etcétera); y

R^{11} es un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo halogenado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, CF_3), un alquenilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, propinilo, pentenilo), donde los grupos alquilo, alquilo halogenado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het (por ejemplo, fenilacetilen C_6H_5-C C-), un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, o Ar; y

sales de éstos aceptables para el uso farmacéutico.

En la fórmula I, cuando A es un grupo indazolilo de subfórmula (a), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3. Cuando A es un grupo benzotiazolilo de subfórmula (b), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzoisotiazolilo de subfórmula (c), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3. Cuando A es un grupo benzisoxazolilo

de subfórmula (d), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3.

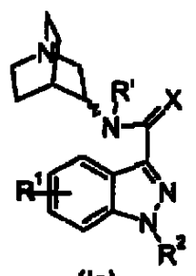
De forma similar, en la fórmula II, cuando A es un grupo indazolilo de subfórmula (a), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3. Cuando A es un grupo benzotiazolilo de subfórmula (b), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzoisotiazolilo de subfórmula (c), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3. Cuando A es un grupo benzisoxazolilo de subfórmula (d), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3.

También, en la fórmula III, cuando A es un grupo indazolilo de subfórmula (a), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3. Cuando A es un grupo benzotiazolilo de subfórmula (b), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzoisotiazolilo de subfórmula (c), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3. Cuando A es un grupo benzisoxazolilo de subfórmula (d), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3.

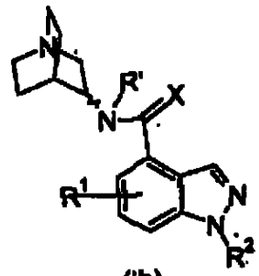
Además, en la fórmula IV, cuando A es un grupo indazolilo de subfórmula (a), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3. Cuando A es un grupo benzotiazolilo de subfórmula (b), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7. Cuando A es un grupo benzoisotiazolilo de subfórmula (c), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3. Cuando A es un grupo benzisoxazolilo de subfórmula (d), preferiblemente está unido al resto del compuesto a través de

su posición 3, 4 ó 7, particularmente a través de la posición 3.

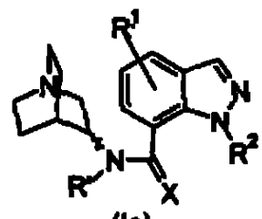
En las fórmulas I-IV, los grupos indazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, y benzisoxazolilo de A pueden estar unidos al resto de la estructura a través de cualquier punto de unión apropiado. En las siguientes subfórmulas se ilustran algunas de las uniones preferidas entre los grupos indazol, benzotiazol, benzoisotiazol y benzisoxazol, y el resto de la estructura.



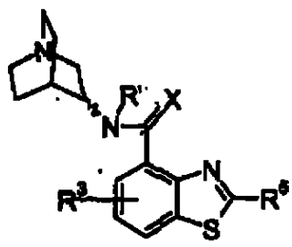
(Ia)



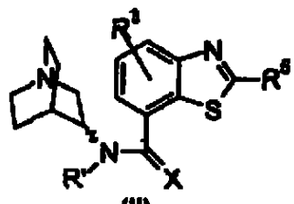
(Ib)



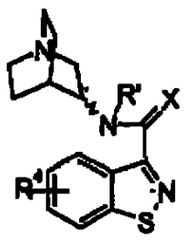
(Ie)



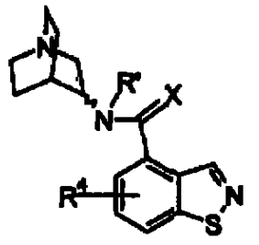
(If)



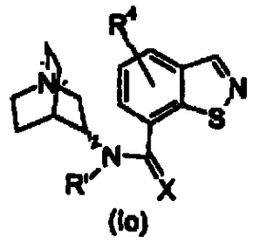
(Il)



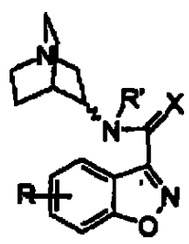
(Ij)



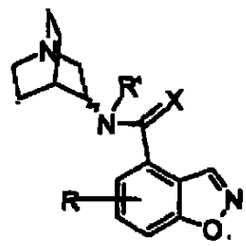
(Ik)



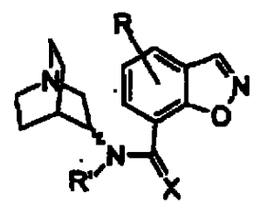
(Io)



(Ip)

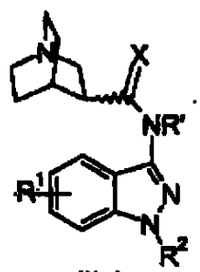


(Iq)

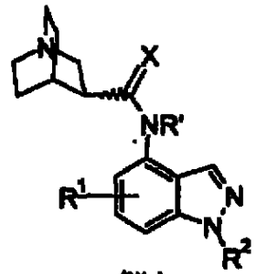


(It)

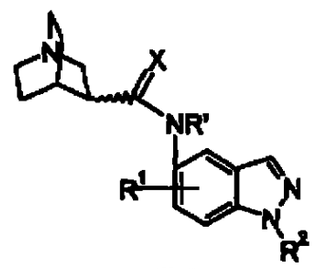
En las siguientes subfórmulas se ilustran adicionalmente algunas de las uniones preferidas entre los grupos indazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo y benzisoxazolilo, y el resto de la estructura.



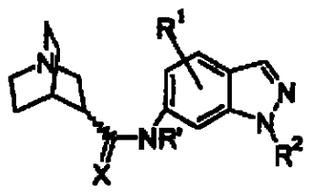
(IIa)



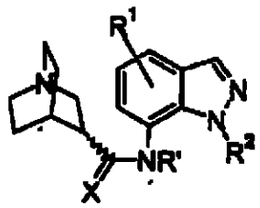
(IIb)



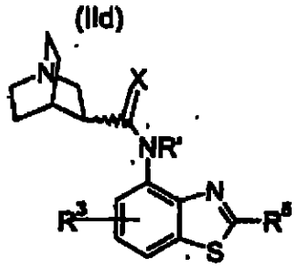
(IIc)



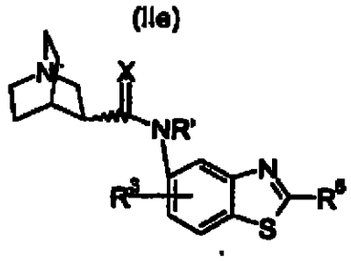
(IId)



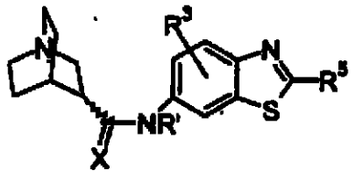
(IIe)



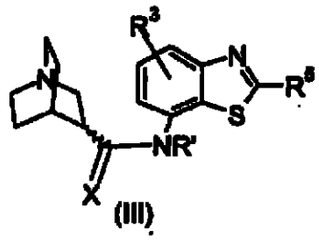
(IIf)



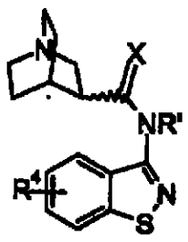
(IIg)



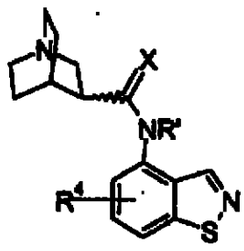
(IIh)



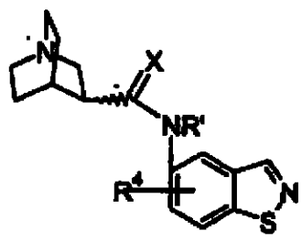
(III)



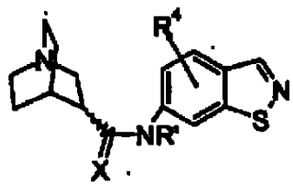
(IIj)



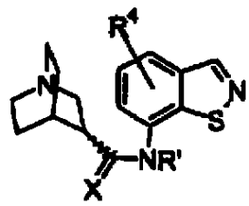
(IIk)



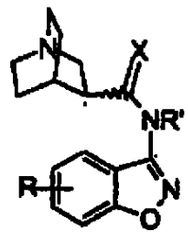
(IIm)



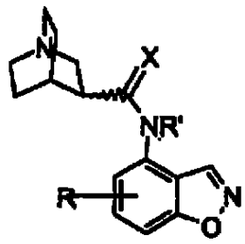
(IIn)



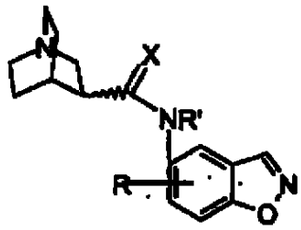
(IIo)



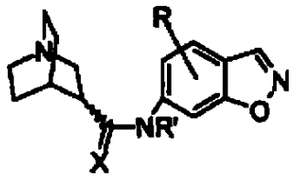
(IIp)



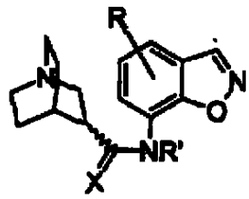
(IIq)



(IIr)



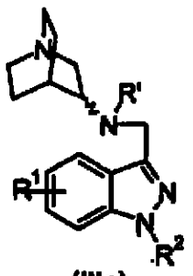
(IIs)



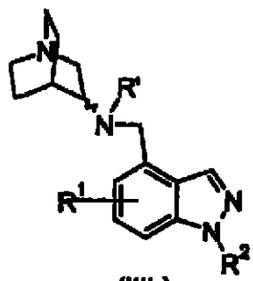
(IIt)

En las siguientes subfórmulas se ilustran adicionalmente algunas de las uniones preferidas entre los grupos indazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo y benzisoxazolilo, y el resto de la estructura.

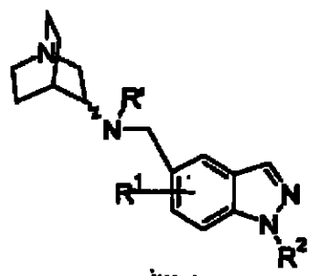
~~347~~
349



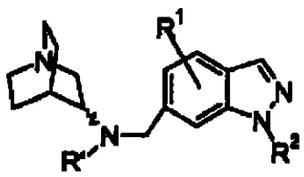
(IIIa)



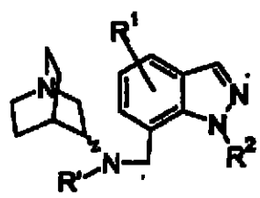
(IIIb)



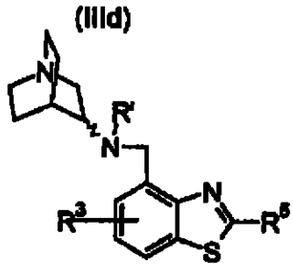
(IIIc)



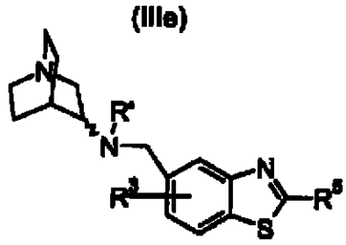
(IIId)



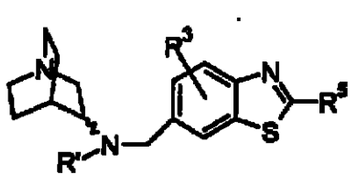
(IIIe)



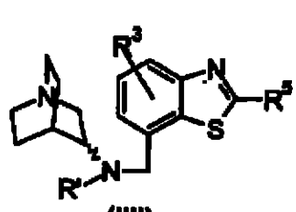
(IIIf)



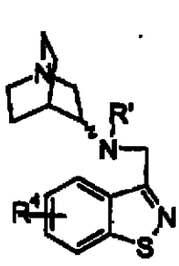
(IIIg)



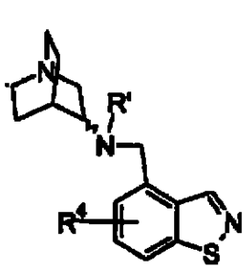
(IIIh)



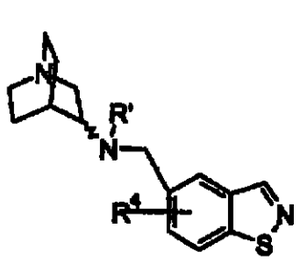
(IIIi)



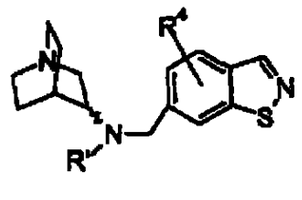
(IIIj)



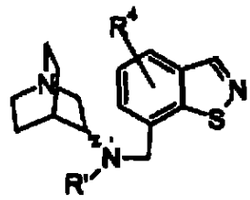
(IIIk)



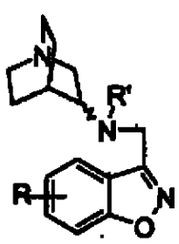
(IIIm)



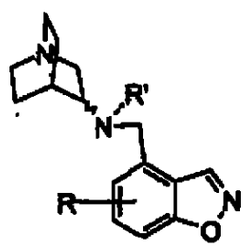
(IIIn)



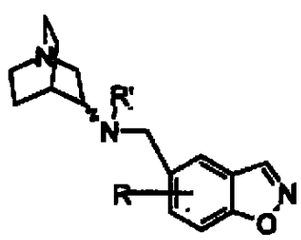
(IIIo)



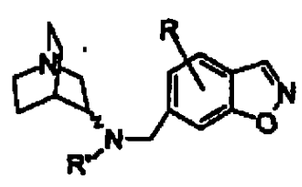
(IIIp)



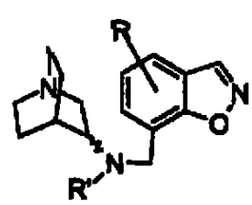
(IIIq)



(IIIr)

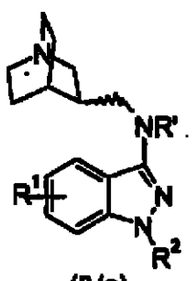


(IIIs)

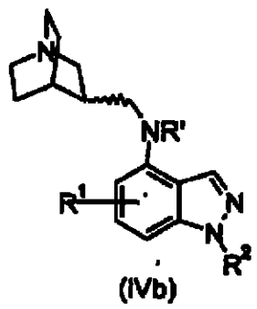


(IIIt)

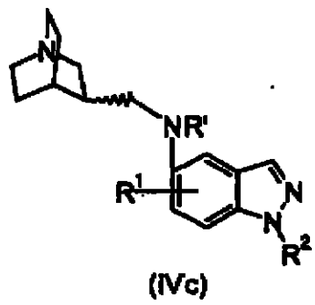
En las siguientes subfórmulas se ilustran adicionalmente algunas de las uniones preferidas entre los grupos indazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo y benzisoxazolilo, y el resto de la estructura.



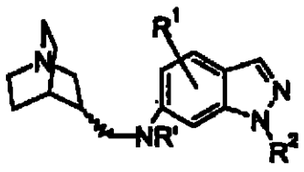
(IVa)



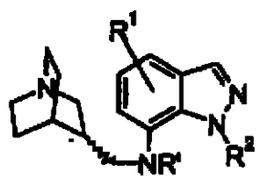
(IVb)



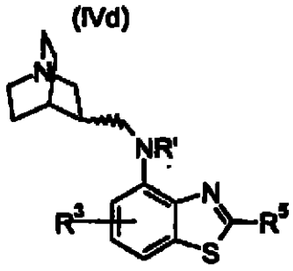
(IVc)



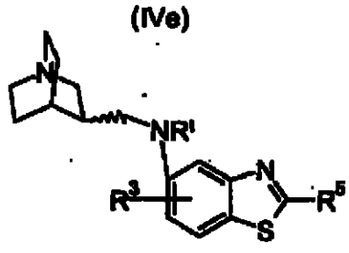
(IVd)



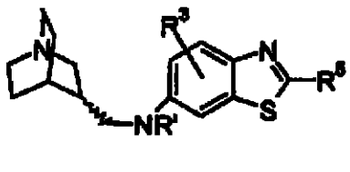
(IVe)



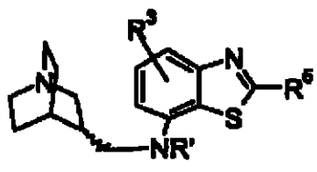
(IVf)



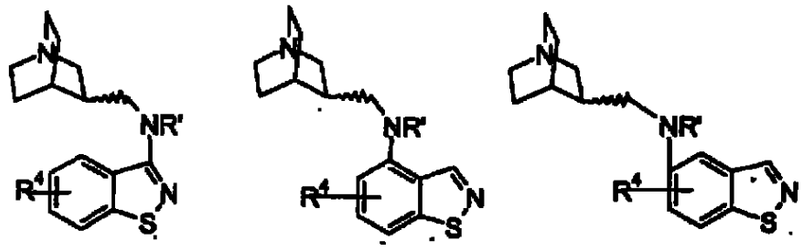
(IVg)



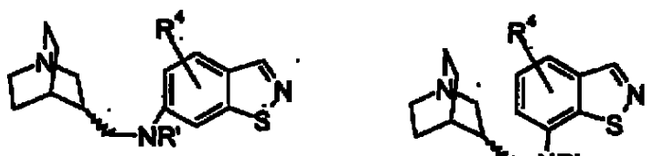
(IVh)



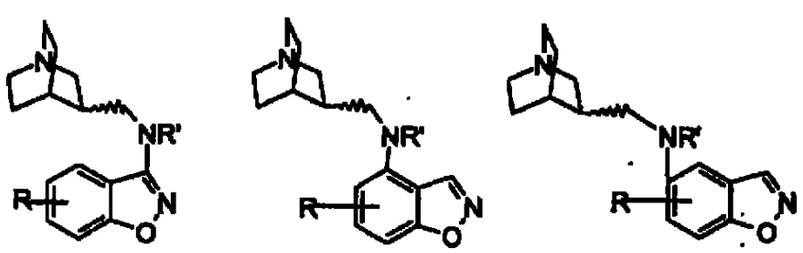
(IVi)



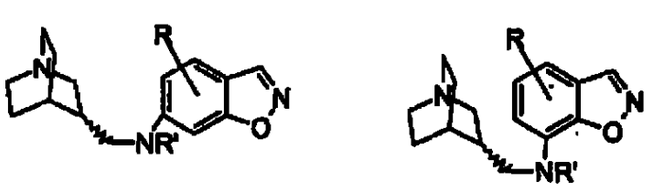
(IVj) (IVk) (IVm)



(IVn) (IVo)



(IVp) (IVq) (IVr)



(IVs) (IVt)

X es preferiblemente O.

R^1 es preferiblemente H o CH_3, particularmente H.

En la presente documentación, alquilo hace referencia un radical de hidrocarburo alifático de cadena recta o cadena ramificada que tiene preferiblemente entre 1 y 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo apropiados incluyen, sin limitaciones, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y ter-butilo.

En la presente documentación, alquenilo hace referencia un radical de

hidrocarburo alifático de cadena recta o cadena ramificada que tiene preferiblemente entre 2 y 6 átomos de carbono. Los grupos alquenilo apropiados incluyen, sin limitaciones, etenilo, propenilo, butenilo y pentenilo.

En la presente documentación, alquinilo hace referencia un radical de hidrocarburo alifático de cadena recta o cadena ramificada que tiene preferiblemente entre 2 y 6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo apropiados incluyen, sin limitaciones, etino, propino, butino, etcétera.

Alcoxilo hace referencia a grupos alquil-O, en los que la porción de alquilo preferiblemente tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los grupos alcoxilo apropiados incluyen, sin limitaciones, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, isobutoxilo y sec-butoxilo.

Alquiltiol hace referencia a grupos alquil-S, en los que la porción de alquilo preferiblemente tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los grupos alquiltiol apropiados incluyen, sin limitaciones, metiltiol y etiltiol.

Cicloalquilo hace referencia un radical de hidrocarburo cíclico, bicíclico o tricíclico saturado que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo apropiados incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Otros grupos cicloalquilo apropiados incluyen, sin limitaciones, spiropentilo, biciclo[2,1,0] pentilo y biciclo [3,1,0] hexilo.

Cicloalcoxilo hace referencia a grupos cicloalquil-O, en los que la porción de cicloalquilo preferiblemente es un radical de hidrocarburo cíclico, bicíclico o tricíclico saturado que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono.

Los grupos cicloalquilalquilo contienen entre 4 y 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilalquilo apropiados incluyen, sin limitaciones, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo y ciclopentilmetilo.

Los grupos cicloalquilalcoxilo contienen entre 4 y 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilalcoxilo apropiados incluyen, sin limitaciones, por ejemplo, ciclo-propilmetiloxilo, ciclopropiletiloxilo, ciclobutilmetiloxilo y ciclo-pentilmetiloxilo.

Los grupos cicloalquilo y cicloalquilalquilo pueden estar sustituidos con C_{1-4}-

alquilo, C_{1-4}alcoxilo, hidroxilo, amino, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, y/o dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono.

Un arilo, como un grupo o un sustituyente per se, o como parte de un grupo o un sustituyente, hace referencia a un radical carbocíclico aromático que contiene entre 6 y 10 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Los grupos arilo apropiados incluyen, sin limitaciones, fenilo, naftilo y bifenilo. Los grupos arilo sustituidos incluyen los grupos arilo descriptos previamente, que están sustituidos con uno o más grupos halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, nitro, metilendioxilo, etilendioxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxilo, carboxilo, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxilo y aciloxilo (por ejemplo, acetoxilo).

Los grupos heterocíclicos hacen referencia a grupos heterocíclicos saturados, parcialmente saturados y completamente no saturados que tienen uno, dos o tres anillos, y una cantidad total de entre 5 y 10 átomos en el anillo, donde al menos uno de los átomos en el anillo es un átomo de N, O o S. Preferiblemente, el grupo heterocíclico contiene entre 1 y 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S. Los grupos heterocíclicos saturados y parcialmente saturados apropiados incluyen, sin limitaciones, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, isoxazolinilo y semejantes. Los grupos heteroarilo apropiados incluyen, sin limitaciones, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo y semejantes. Otros ejemplos de grupos heterocíclico apropiados incluyen 2-furilo, 3-furilo, 2-quinolinilo, 1,3-benzodioxilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 1, 3-tiazolil-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2-benzofuranilo, 2-benzotiofenilo, 3-tienilo, 2,3-dihidro-5-benzofuranilo, 4-indoilo, 4-piridilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 3-indoilo, 2-pirrolilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 5-indolilo, 1,5-benzoxepin-8-ilo, 3-piridilo, 6-cumarinilo, 5-

benzofuranilo, 2-isoimidazol-4-ilo, 3-pirazolilo y 3-carbazolilo.

Los grupos heterocíclicos sustituidos hacen referencia a los grupos heterocíclicos descriptos con anterioridad, que están sustituidos en uno o más lugares, por ejemplo, con halógeno, arilo, alquilo, alcoxilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino y dialquilamino.

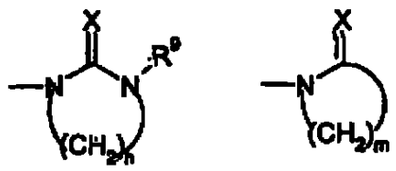
Los radicales que están sustituidos una o más veces preferiblemente tienen entre 1 y 3 sustituyentes, especialmente 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre los sustituyentes presentados como ejemplo. Los radicales halogenados, tales como los alquilos halogenados, preferiblemente están fluorados, e incluyen, sin limitaciones, radicales perhalo, tales como trifluorometilo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, en los compuestos de las fórmulas I-IV, cuando R es NR^6R^7, al menos uno de R^6 y R^7 es un alquilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un alcoxialquilo que tiene entre 2 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, o un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, o R^6 y R^7 son juntos un grupo alquileno que contiene entre 4 y 6 átomos de carbono, que forma un anillo con el átomo de N.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, en los compuestos de fórmulas I-IV, R no es NR^6R^7.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, en los compuestos de fórmulas I-IV, A es un radical de acuerdo con formulas (a), (b) o (c), y al menos uno de R^1, R^3, o R^4 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo

que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, u OHet; o tiene una de las siguientes fórmulas



; y/o

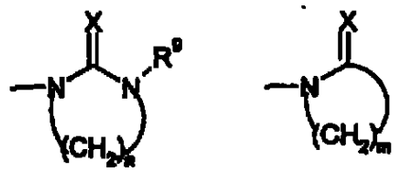
R^2 es H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, o un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono; y/o

Het es un grupo heterocíclico, que está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente no saturado, que tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo, en el que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos, un arilo que tiene entre 6 y 10 átomos de carbono, y está opcionalmente sustituido, un alquilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alcoxilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, OH, un alcoxicarbonilalquilo que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono, amino, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 8 átomos de C, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de C, SO_2R^{11},

-CXR^{11}, piperidiniletilo, o combinaciones de éstos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, en los compuestos de fórmulas I-IV, al menos uno de R^1, R^3, o R^4 es

COH, NR^6R^7 donde al menos uno de R^6 y R^7 es distinto de alquilo, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono que está sustituido con Ar o Het, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono que está sustituido con Ar o Het, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con Ar o Het, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con Ar o Het, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, OAr, OHet, o Het que está sustituido con SO_2R^{11} o -CXR^{11}, o se selecciona entre las siguientes fórmulas



; y/o

R^5 es carboxilo, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, propinilo), alquilo sustituido con Ar o Het, alquenilo sustituido con Ar o Het, alquinilo sustituido con Ar o Het (por ejemplo, fenilacetileno), un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, 2,2,2,-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etilo), un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, OAr, OHet, o

Het que está sustituido con SO_2R^{11} o -CXR^{11}.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, en los compuestos de fórmulas I-IV, al menos uno de R^1, R^3, R^4 y R^5 es

carboxilo, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^8R^7$, $NR^2CSNR^8R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, etinilo, propinilo), alquilo sustituido con Ar o Het, alquenilo sustituido con Ar o Het, alquinilo sustituido con Ar o Het (por ejemplo, fenilacetileno), un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, 2,2,2,-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etilo), un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, OAr, OHet, o Het que está sustituido con SO_2R^{11} o –CXR^{11} (preferiblemente, al menos uno de R^1, R^3, R^4 y R^5 es un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, o Ar-alquinilo (por ejemplo, fenilacetileno), especialmente R^1 o R^4);

R^6 y R^7 son cada uno independientemente, H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, o un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, o R^6 y R^7 son juntos un grupo alquileno que contiene entre 4 y 6 átomos de carbono que forma un anillo con el átomo de N;

R^9 es Ar o Het; y

Het es un grupo heterocíclico, que está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente no saturado, que tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo, en el que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos (F, Cl, Br o I, preferiblemente F o Cl), un arilo que tiene entre 6 y 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo), y está opcionalmente sustituido, un alquilo que

tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alcoxilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 8 átomos de C, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de C, SO_2R^{11}, $-CXR^{11}$, o combinaciones de éstos.

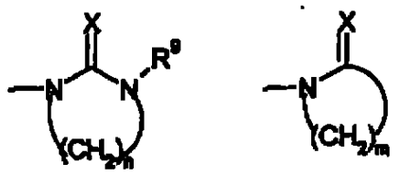
De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos se seleccionan a partir de la fórmula I, donde A tiene las fórmulas (a) o (c), X es O, R^2 es H o alquilo (por ejemplo, CH_3), y R^1 y R^4 son cada uno F, Cl, CN, NO_2, NH_2, alquilo fluorado (por ejemplo, CF_3), alcoxilo (por ejemplo, OCH_3), alcoxilo fluorado (por ejemplo, OCF_3), hidroxialquilo fluorado (por ejemplo, 2,2,2,-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etilo), alquinilo (por ejemplo, etinilo, propinilo), cicloalquilo, cicloalquilalcoxilo, Ar, Ar-alquinilo (por ejemplo, fenilacetileno), o Het. Por ejemplo, R^1 y R^4 se seleccionan cada uno entre F, Cl, CN, NO_2, NH_2, CF_3, OCH_3, OC_2H_5, OCF_3, 2,2,2,-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etilo, etinilo, propinilo, pentinilo, ciclopentil, ciclohexilo, ciclopropilmetoxilo, fenilo, feniletinilo, dihidropiranilo (por ejemplo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo), tiazolilo (por ejemplo, 1, 3-tiazol-2-ilo), oxazolilo (por ejemplo, 1, 3-oxazol-2-ilo), pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo), piperidinilo (por ejemplo piperidin-1-ilo), o morfolinilo (por ejemplo morfolin-4-ilo). R^4 también puede seleccionarse entre CN, alcoxilo, alcoxilo fluorado y cicloalquilalcoxilo, tal como CN, OCH_3, OC_2H_5, OCF_3 y ciclopropilmetoxilo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos se seleccionan entre las fórmulas Ia o Ij, donde R^2 es H o alquilo (por ejemplo, CH_3), y R^1 y R^4 son cada uno F,Cl, CN, NO_2, NH_2, alquilo fluorado (por ejemplo, CF_3), alcoxilo (por ejemplo, OCH_3), alcoxilo fluorado (por ejemplo, OCF_3), hidroxialquilo fluorado (por ejemplo, 2,2,2,-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etilo), alquinilo (por ejemplo, etinilo, propinilo), cicloalquilo, cicloalquilalcoxilo, Ar, Ar-alquinilo (por ejemplo, fenilacetileno), o Het. Por ejemplo, R^1 y R^4 se seleccionan cada uno entre F, Cl, CN, NO_2, NH_2, CF_3, OCH_3, OC_2H_5, OCF_3, 2,2,2,-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etilo, etinilo, propinilo, pentinilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetoxilo, fenilo, feniletinilo, dihidropiranilo (por ejemplo, 3,6-dihidro-2H-

piran-4-ilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,3-tiazol-2-ilo), oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazol-2-ilo), pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo), piperidinilo (por ejemplo piperidin-1-ilo), o morfolinilo (por ejemplo morfolin-4-ilo). R^4 también puede seleccionarse entre CN, alcoxilo, alcoxilo fluorado, y cicloalquilalcoxilo, tal como CN, OCH_3, OC_2H_5,OCF_3, y ciclopropilmetoxilo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, en los compuestos de las fórmulas IIV, al menos uno de R^1, R^3 o R^4 es COH, NR^6R^7, donde al menos uno de R^6 y R^7 es distinto de alquilo, o NR^2COOR.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, en los compuestos de las fórmulas IIV, al menos uno de R^1, R^3 o R^4 se selecciona entre las siguientes fórmulas



De acuerdo con otro aspecto de la invención, los compuestos de las fórmulas I-IV, tienen 2 ó 3 de los sustituyentes R^1, R^3 o R^4.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, en los compuestos de las fórmulas I-IV, R^2 es un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, en los compuestos de las fórmulas I-IV, al menos uno de R^6 y R^7 es un alcoxialquilo que tiene entre 2 y 8 átomos de carbono.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, en los compuestos de las fórmulas I-IV, el compuesto tiene al menos un grupo R^9 que es Ar-alquilo, donde la porción de alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, en los compuestos de las fórmulas I-IV, el compuesto tiene al menos un Het que es un grupo heterocíclico, que está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente no saturado, que tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo, en el que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y que está sustituido con al menos un

sustituyente seleccionado entre OH, un alcoxicarbonilalquilo que tiene 3 y 8 átomos de carbono, y piperidiniletilo.

De acuerdo con otro aspecto del compuesto y/o el método de la invención, el compuesto de las fórmulas I-IV se selecciona (donde los compuestos en sus formas de sales también puede tomar formas distintas de sales) entre:

formhidrato de ácido 3-{[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-6-carboxílico,

ácido 3-{[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-6-carboxílico,

6-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(ciclohex-1-en-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(ciclohex-1-en-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-cloro-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-cloro-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxamida,

clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fenoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fenoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-piperidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-piperidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-pirrolidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(l-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(pent-1-in-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(pent-1-in-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(feniletinil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(feniletinil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

hidrotrifluoroacetato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclopentil-1H-iridazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida,

clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-morfolin-4-il-1H-indazol-3-carboxamida,

hidrotrifluoroacetato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-piperidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-piperidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-pirrolidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

clorhidrato de N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-

carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-cloro-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-cloro-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida,

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

clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

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

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(l-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(morfolin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(prop-1-in-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(prop-1-in-1-il)-1H indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]6-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxamida,
formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,
formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-nitro-1H-indazol-3-carboxamida, y
sales de éstos aceptables para el uso fisiológico.

De acuerdo con a otro aspecto del compuesto y/o el método de la invención, el compuesto de las fórmulas I-IV se selecciona (donde los compuestos en sus formas de sal también pueden estar en formas distintas de sales) entre:
N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1-etil-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(nitro)-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,
formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,
formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,
formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-

carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(hidroxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(hidroxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-(nitro)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-bromo-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-bromo-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-4-nitro-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(nitro)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(nitro)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(hidroxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(formyl)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(ciclopentilamino)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-4-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-4-(2-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-4-(2-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(propil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(etil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(butil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-ciclopropil-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-etil-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

~~360~~
370

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(metil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(359-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(2-metoxietil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida;

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

5-amino-N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

5-amino-N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

4-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

6-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

6-amino-N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

7-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(ciclopropilmetil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(4-metoxifenil)acetil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(trifluoroacetil)amino]-1H-

indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(etilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(metilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(etilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(etilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(etilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(metilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(metilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(bencilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[({[2-(2,6-diclorofenil)etil]amino}carbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-({[(3-cianofenil)amino]carbonil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1[2-(4-florofenil)etil]amino}carbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-yl]-6-({[(-ildimetilfenil)amino]carbonil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-({[(2,5-dimetilfenil)amino]carbonil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-({[(4-metilbencil)amino]carbonil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[({[2-(4-metilfenil)etil]amino}carbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[({[2-(3-metoxifenil)etil]amino}carbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopentilamino)carbonil]amino-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(propilamino)carbonil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(4-fluorobencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(3-metoxibencil)amino]carbonil}indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[[(ciclopentilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(3-metoxibencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(4-fluorobencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(propilamino)carbonil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(propilamino)carbonil]amino indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(4-

fluorobencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(4-fluorobencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(ciclopentilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)-l, 2-benzisotiazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[l-(2-piperidin-1-iletil)-1H-1, 2,3-triazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de [4-(3-{[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-6-il)-1H-1, 2,3-triazol-1-il]acetato de etilo,

formhidrato de (3-{[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-5-il)carbamato de bencio,

(3-{[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-5-il)carbamato de vinilo, y

sales de éstos aceptables para el uso fisiológico.

De acuerdo con otro aspecto del compuesto y/o el método de la invención, el compuesto de las fórmulas I-IV se selecciona (donde los compuestos en sus formas de sal también pueden estar en formas distintas de sales) entre:

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-bromo-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1, 8-dihidropirrolo [3,2-g]indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-bencil-6-(difluorometoxi)-1H-

indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(difluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(difluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-fluoro-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-fluoro-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(difluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(difluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciclopropil-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-5-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(metiloxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(hidroxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-carboxamida,

clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-(1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilmetil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-(1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilmetil)-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(ciclopropilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(ciclopentiloxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3 S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3s)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(benciloxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[2-(dimetilammino)etoxi]-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1H-

indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-1-(etil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1-(etil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(dimetilamino)metil]-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(dietilamino)metil]-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(pirrolidin-1-il)metil]-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(1-bencilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-etil-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-etil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-ciclopropilmetil-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-ciclopropilmetil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-ciclopropilmetil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-ciclopropilmetil-5-(1,3-tiazol-2-

il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(32-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-formylciclohex-1-en-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(2-metoxietoxi) propoxi]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-etilpiperazin-1-il)-l, 2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[4-(3-furoyl) piperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-etoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-etoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

6-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,

5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(etil)-1H-indazol-3-carboxamida,

6-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(etil)-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de 4-[(3-{[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-

5-il) amino]butanoato de metilo,

diformhidrato de 4-[(3-{[(33)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-6-il) amino]butanoato de metilo,

formhidrato de {2-[(3-{[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1,2-benzisotiazol-6-il)amino]etil} propilcarbamato de ter-butilo,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(dimetilamino)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2-metoxietil)-5-[(2-metoxietil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{[2-(dietilamino)-2-oxoetil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(butilamino)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilmetil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(dimetilamino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3r)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(dietilamino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de 5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(trifluoroacetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilcarbonil)-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-[(4-metoxifenil)acetil]-5-{[(4-metoxifenil)acetil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de 6-(acetilamino)-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{[(dimetilamino)sulfonil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

diformhidrato de 5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(bencilsulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-6-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

N-(3)-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N(l)-(3-metoxibencil)-5-({[(3-metoxibencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-1,3-dicarboxamida,

N(3)-[(3y)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N(1)-(4-fluorobencil)-5-({[(4-fluorobencil)amino]carbonil}amino)-ll-indazol-1,3-dicarboxamida,

formhidrato de N(3)-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N(1)-ciclopentil-5-{[(ciclopentilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-1,3-dicarboxamida,

N(3)-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N(1)-propil-5-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-1,3-dicarboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(ciclopropilmetil)amino]carbonotioil} amino)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-({[(ciclopropilmetil)amino]carbonotioil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(propilmetilamino)carbonotioil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3s)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{[(ter-butilamino)carbonotioil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(sec-butilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-6-

{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-5-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3s)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(etil)-5-[(propilamino)carbonil]aminoindazol-3-carboxamida,

formhidrato de {3-{[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-5-il}carbamato de isopropilo,

formhidrato de {3-f [(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-[(isopropilamino)carbonil]-1H-indazol-5-il}carbamato de isopropilo,

N-[(3S)-1-óxido-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

bromhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida,

bromhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(dietilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(pirrolidin-1-ilcarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(pirrolidin-1-ilcarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxo-4-fenilpirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-

benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[2-(propilamino)etil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-isopropil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-propil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-isopropil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-propil-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de 6-[aceti(metil)amino]-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[metil(propionil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1-etil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-etil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-ciclopropilmetil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]bct-3-il]-1-(2-metoxietil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il3-1-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1-etil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de 3-[3-1[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-pirrolidin-3-il-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1-(2-tienilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2-fenoxietil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida, y

sales de éstos aceptables para el uso fisiológico.

Los aspectos preferidos incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención y un vehículo aceptable para el uso farmacéutico, y opcionalmente, otro agente activo, como se describirá más adelante; un método para estimular o activar la inhibición de los receptores

nicotínicos alfa-7, por ejemplo, como lo puede determinar un ensayo convencional o uno descripto en la presente documentación, in vitro o in vivo (en un animal, por ejemplo, en un animal modelo, o en un mamífero o un ser humano); un método para tratar un síndrome neurológico, por ejemplo, pérdida de memoria, especialmente memoria a largo plazo, alteración o declinación cognitiva, alteración de la memoria, etcétera, un método para tratar un estado de enfermedad modulado por la actividad del receptor nicotínico alfa-7 en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, por ejemplo, aquellos mencionados en la presente documentación.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de forma convencional. Más adelante se describirán algunos de los procesos conocidos que pueden usarse. Todos los materiales iniciales son conocidos o pueden prepararse de forma convencional, a partir de materiales iniciales conocidos.

Los ácidos que se usaron en la preparación de la biciclobase de amida estaban disponibles comercialmente o se prepararon con procedimientos conocidos descriptos en la literatura, o como se describirá más adelante. Por ejemplo, el ácido indazol-3-carboxílico estaba disponible comercialmente. Los isómeros de posición del ácido indazol carboxílico se prepararon a partir de las bromo-2-metilanilinas apropiadas, por diazotización seguida por intercambio de metal-halógeno y captura con dióxido de carbono (véanse, por ejemplo, DeLucca, G. V. Substituted 2H-β-Diazapin-2-one Useful as an VIH Protease Inhibitor, US 6313110 B1, 6 de Noviembre de 2001; y Sun, J. H.; Teleha, C. A.; Yan, J. S.; Rodgers, J. D.; Nugiel, D. A. Efficient Synthesis of 5-(Bromomethyl)-and 5-(Aminometyl)-1-THP-Indazol. J. Org Chem. 1997, 62, 5627-5629). Se preparó una variedad de 3-ácidos de indazol con sustituciones simples, tales como los ácidos de bromoindazol, por hidrólisis básica a partir de las isatinas correspondientes, diazotización y reducción (Snyder, H. R.; et al. J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2009).

Algunos 3-ácidos de indazol se prepararon modificando ácidos o ésteres de indazol existentes. Por ejemplo, el 3-ácido de 5-nitroindazol se preparó mediante

la nitración del 3-ácido de indazol (Kamm, O.; Segur, J. B. Org. Synth. Coll. Vol 1. 1941, 372). El 3-ácido de 6-nitroindazol se preparó a partir de 3-iodo-6-nitroindazol, usando cianuro de cobre (I), seguido por hidrólisis. Algunos derivados heterocíclicos no aromáticos se prepararon a partir de los bromuros por medio de un intercambio de metal-halógeno, la captura de los aril-litios de indazol con cetonas, seguida por la reducción o la eliminación mediada por ácido. La captura de los aril-litios de indazol con amidas proporcionó cetonas y aldehídos que sirvieron como precursores útiles, entre otras posibilidades, para aminaciones reductivas. Los 3-ácidos de indazol con sustituciones aromáticas se prepararon a partir de los bromuros, por medio de una unión cruzada con reactivos de ácido borónico o aril cinc mediada por paladio (Reeder, M. R.; et. al. Org. Proc. Res. Devel. 2003,7, 696). Los ácidos de 4-bromo-5-metoxiindazol y 7-bromo-6-metoxiindazol-3-carboxílico se prepararon a partir de los 3-carboxilatos de metoxiindazol correspondientes, por bromación y saponificación. Los ácidos de 4-fluoro-5-metoxiindazol y 7-fluoro-6-metoxiindazol-3-carboxílico se prepararon por fluoración y saponificación a partir de los 3-carboxilatos de metoxiindazol correspondientes. Los ácidos de 5-bromo-4-nitroindazol y 6-bromo-7-nitroindazol-3-carboxílico se prepararon a partir de los 3-carboxilatos de bromoindazol correspondientes por nitración y saponificación. Al someter los nitrobromuros a hidrogenólisis se obtuvieron los ácidos de 4-aminoindazol y 7-aminoindazol-3-carboxílico. Los ésteres de aminoindazol se transformaron en análogos de ácidos útiles adicionales con estrategias de aminación reductiva, alquilación y acilación. Los ácidos indazol-3-carboxílicos con alquilaciones N-1 se prepararon a partir de los ésteres de indazol correspondientes con procedimientos de alquilación convencionales. Los ácidos indazol-3-carboxílicos con arilaciones N-1 se prepararon a partir de los ésteres de indazol correspondientes, mediante uniones cruzadas con ácidos borónicos mediadas por cobre.

Los derivados de fenol se prepararon a partir de los metoxiácidos correspondientes, usando tribromuro de boro.

Algunos 3-ácidos de indazol sustituidos se prepararon a partir de derivados de benceno simples. Por ejemplo, el 3-ácidc de 5-difluorometoxiindazol se preparó a partir de 3-bromo-4-nitrofenol, por medio de una reacción con difluoroacetato de etil, una reacción con malonato de dietilo, una saponificación descarboxilativa, una esterificación, la reducción del grupo nitro y una diazotización. El 3-ácido de 6-difluorometoxiindazol se preparó de forma similar, a partir de 2-bromo-5-difluorometoxinitrobenceno. El 2-bromo-5-difluorometoxinitrobenceno usado en esta preparación se preparó a partir de 4-nitrofenol, por medio de una formación de éter, una nitro reducción con una protección concomitante como la amida, una nitración, la hidrólisis de la amida y una reacción de Sandmeyer con bromuro de cobre (I). El ácido 6-benciloxiindazol-3-carboxílico y el éster se prepararon a partir de 4-metoxinitrobenceno por medio de una nitro reducción con una protección concomitante como la amida, una nitración, la hidrólisis de la amida, una reacción de Sandmeyer con bromuro de cobre (I), y una desmetilación. El fenol se alquiló con bromuro de bencilo, y el bromuro de arilo se sometió a una reacción con malonato de dietilo, una saponificación descarboxilativa, una esterificación, la reducción del grupo nitro y una diazotización. El análogo de 5-benciloxilo se preparó de forma similar, a partir de 4-benciloxi-2-bromonitrobenceno (Parker, K. A.; Mindt, T. L. Org. Lett. 2002, 4, 4265). El grupo bencilo se eliminó por hidrogenólisis, y el fenol resultante se transformó en los derivados de éter a través de una alquilación o bajo condiciones de reacción de Mitsunobu. El ácido de 4-metoxiindazol se preparó a partir de 4-metoxianilina, mediante una formación de amida, una nitración, la hidrólisis de la amida, una reacción de Sandmeyer con bromuro de cobre (I), una nitro reducción, una formación de isatina y una modificación para obtener el indazol, seguida por la remoción hidrogenolítica del bromo.

Los ácidos benzisoxazol, benzisoxazol y benzotiazolcarboxílico se prepararon usando estrategias similares a las detalladas para los ácidos de indazol. Por ejemplo, el 6-bromobenzisoxazol-3-carboxilato de etilo se preparó a

partir de 2,5-dibromonitrobenceno por medio de una reacción con malonato de dietil, una saponificación y una descarboxilación, y una reacción con isoamilnitrito. El benzisoxazol-3-carboxilato de etilo se obtuvo a través de la hidrogenólisis del derivado de 6-bromo. El ácido 4-benzotiazolcarboxílico se preparó a partir de 2-amino-4-cloro-benzotiazol, por medio de una reacción con isoamil nitrito, seguida por un intercambio de metal-halógeno y una captura con dióxido de carbono. El ácido 5-benzotiazolcarboxílico se preparó a partir de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico, por medio de una reacción con Na_2S e hidróxido de sodio, seguida por una reducción con cinc en ácido fórmico. El ácido 3-benzisotiazolcarboxílico se preparó a partir de tiofenol, por medio de una reacción con cloruro de oxalilo y cloruro de aluminio, seguida por un tratamiento con hidroxilamina, peróxido de hidrógeno e hidróxido de sodio.

Las bicicloaminas, la 3-aminoquinuclidina y los enantiómeros R y S de éstas, usados en la preparación de las biciclobases de amida, estaban disponibles comercialmente. Las quinuclidinas N-alquiladas se prepararon mediante la acilación de la 3-aminoquinuclidina, seguida por la reducción de la amida. La 3-aminometilquinuclidina se preparó a partir de 3-quinuclidinona, merced a la acción de isocianuro de p-tolilsulfonilmetilo, seguida por la hidrogenación del nitrilo.

Las biciclobases de amida se prepararon a partir de los ácidos y las bicicloaminas, usando agentes de unión de péptidos convencionales, tales como HBTU, HATU o HOBt y EDCI, o convirtiendo los ácidos en el cloruro de ácido correspondiente, a lo que siguió una reacción con la bicicloamina (Macor, J. E.; Gurley, D.; Lanthorn, T.; Loch, J.; Mack, R. A.; Mullen, G.; Tran, O.; Wright, N.; y J. E. Macor et al., "The 5-HT3-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) was a Potent and Selective α-7 Nicotinic Receptor Partial Agonist", Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 319-321). En general, las uniones se realizaron a temperatura ambiente por 18-24 horas. Los aductos resultantes se aislaron y purificaron con procedimientos convencionales, tales como cromatografía o recristalización, comúnmente efectuados por aquellos entrenados en la técnica.

Aquél entrenado en la técnica reconocerá que los compuestos de las fórmulas I-IV pueden existir en distintas formas tautoméricas e isoméricas geométricas. Todos estos compuestos, incluyendo los isómeros cis, los isómeros trans, las mezclas diastereómicas, los racematos, las mezclas no racémicas de enantiómeros, los enantiómeros sustancialmente puros y los enantiómeros puros están dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros sustancialmente puros no contienen más de 5% p/p del enantiómero opuesto correspondiente preferiblemente no más de 2%, más preferiblemente no más de 1%.

Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante la resolución de las mezclas racémicas, de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas, usando un ácido o una base con actividad óptica, o la formación de diastereómeros covalentes.

Los ejemplos de ácidos apropiados incluyen los ácidos tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y químicas, de acuerdo con métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Luego se liberan las bases o los ácidos con actividad óptica de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para separar los isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin una derivación convencional, seleccionada de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral apropiadas son fabricadas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchas otras, todas las cuales pueden seleccionarse para la experimentación de rutina. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivitización. Del mismo modo, es posible obtener compuestos de las fórmulas I-IV con actividad óptica utilizando materiales iniciales con actividad óptica en procesos de síntesis quiral, bajo condiciones de

reacción que no provoquen racemización.

Además, aquél entrenado en la técnica reconocerá que los compuestos pueden usarse en distintas formas enriquecidas con isótopos, por ejemplo, enriquecidas en el contenido de ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C y/o ^{14}C. En una realización particular, los compuestos están deuterados. Estas formas deuteradas pueden prepararse con el procedimiento descripto en las Patentes de los EEUU Nº 5846514 y 6334997. Como se describe en las Patentes de los EEUU Nº 5846514 y 6334997, la deuteración puede mejorar la eficacia e incrementar la duración de las drogas.

Los compuestos sustituidos con deuterio pueden sintetizarse usando diversos métodos, tal como se describe 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 pp. CAN 133: 68895 AN 2000: 473538 CAPLUS; Kabala, 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 AN1981: 476229 CAPLUS.

Cuando resulte apropiado, la presente invención también se relaciona con formas útiles de los compuestos descriptos en la presente documentación, tales como las sales o las prodrogas aceptables para el uso farmacéutico de todos los compuestos de la presente invención para los cuales pueden prepararse sales o prodrogas.

Las sales aceptables para el uso farmacéutico incluyen aquellas que se obtienen haciendo reaccionar el compuesto principal, que funciona como base, con un ácido inorgánico u orgánico, para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido canforsulfónico, 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 aceptables para el uso farmacéutico también incluyen aquellas en las que el compuesto principal funciona como ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y colina. Además, aquellos entrenados en la técnica reconocerán que es posible preparar sales de adición ácida de los compuestos reivindicados con el ácido inorgánico u orgánico apropiado, a través de cualquiera de una cantidad de métodos conocidos. Como alternativa, es posible preparar sales de metales alcalinos y alcalinos térreos haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada, a través de una variedad de métodos conocidos.

A continuación se citan ejemplos adicionales de sales ácidas que pueden obtenerse por medio de una reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos: acetatos, adipatos, alginatos, citratos, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, butiratos, canforatos, digluconatos, ciclopentanpropionatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, bromhidratos, iodhidratos, 2-hidroxi-etansulfonatos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, nicotinatos, 2-naftalensulfonatos, oxalatos, palmoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, picratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartratos, tiocianatos, tosilatos, mesilatos y undecanoatos.

Preferiblemente, las sales formadas son aceptables para el uso farmacéutico, para una administración a mamíferos. Sin embargo, las sales que no son aceptables para el uso farmacéutico son útiles como intermediarios, por ejemplo, para aislar el compuesto como una sal y luego convertir la sal nuevamente en el compuesto de base libre, por medio de un tratamiento con un reactivo alcalino. Si se lo desea, luego puede convertirse la base libre en una sal de adición ácida aceptable para el uso farmacéutico.

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o como un

ingrediente activo de una formulación. Por consiguiente; en la presente invención también se incluyen composiciones farmacéuticas de compuestos de las fórmulas I-IV, que contienen, por ejemplo, uno o más vehículos aceptables para el uso farmacéutico.

Existen numerosas referencias convencionales disponibles en las que se describen procedimientos para preparar diversas formulaciones apropiadas para administrar los compuestos de acuerdo con la invención. Los ejemplos de formulaciones y preparaciones potencial se hallan, por ejemplo, en el Manual de Excipientes Farmacéuticos, Asociación Farmacéutica Americana (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).

Considerando su actividad de estimulación de alfa-7, y preferiblemente, su alto grado de selectividad, los compuestos de la presente invención pueden administrársele a cualquiera que necesite la estimulación de los receptores alfa-7. La administración puede efectuarse de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, por vía oral, nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y por infusión), por inhalación, por vía rectal, vaginal, tópica, y por administración ocular.

Es posible usar diversas formas sólidas de dosificación oral para administrar los compuestos de la invención, incluyendo formas sólidas, tales como tabletas, cápsulas de gel, cápsulas, pastillas, gránulos, píldoras y polvos en lote. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en comparación con diversos vehículos, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes aceptables para el uso farmacéutico conocidos en la técnica, incluyendo, sin limitaciones, agentes de suspensión, solubilizantes, agentes amortiguadores, aglutinantes, desintegradores, preservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes y semejantes. Las cápsulas, las tabletas y los geles de liberación demorada también son ventajosos para administrar los compuestos de

la presente invención.

También pueden usarse diversas formas líquidas de dosificación oral para administrar los compuestos de la invención, incluyendo soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes, y elíxires. Estas formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes apropiados conocidos en la técnica, tales como agua, y excipientes apropiados conocidos en la técnica, tales como preservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, y también agentes para emulsificar y/o suspender los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden inyectarse, por ejemplo, por vía intravenosa, bajo la forma de una solución isotónica estéril.

También son posibles otras preparaciones.

Es posible preparar supositorios para la administración rectal de los compuestos de la presente invención mezclando el compuesto con un excipiente apropiado, tal como manteca de cacao, salicitaltos y polietilenglicoles. Las formulaciones para administración vaginal pueden tomar la forma de un pesario, un tampón, una crema, un gel, una pasta, una espuma o una fórmula de rocío que, además del ingrediente activo, contiene vehículos apropiados, tales como aquellos conocidos en la técnica.

Para una administración tópica, la composición farmacéutica puede tomar la forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, rocíos y gotas apropiadas para una administración sobre la piel, los ojos, las orejas o la nariz.

La administración tópica también puede incluir la administración transdérmica, por medios tales como parches transdérmicos.

Es posible preparar formulaciones en aerosol, apropiadas para una administración por inhalación.

Por ejemplo, para el tratamiento de trastornos del tracto respiratorio, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse por inhalación, bajo la forma de un polvo (por ejemplo, micronizados), o bajo la forma de

soluciones o suspensiones atomizadas. La formulación en aerosol puede colocarse en un propelente presurizado aceptable.

Los compuestos pueden administrarse 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 la pérdida de memoria, por ejemplo, otros agonistas α-7, inhibidores de PDE4, bloqueadores de canales de calcio, moduladores muscarínicos m1 y m2, moduladores del receptor de adenosina, moduladores de anfakinas NMDA-R, moduladores de mGluR, moduladores dedopamina, moduladores de serotonina, moduladores de canabinoides e inhibidores de colinasterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigimina y glantanamina). En estas combinaciones, cada ingrediente activo puede administrarse de acuerdo con su rango de dosificación usual o con una dosis inferior a aquellas en su rango de dosificación usual.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con "moduladores positivos", que mejoran la eficacia de los agonistas del receptor nicotínico. Véanse, por ejemplo, los moduladores positivos descriptos en WO 99/56745, WO 01/32619 y WO 01/32622. Esta terapia de combinación puede usarse para tratar condiciones/enfermedades asociadas con una transmisión nicotínica reducida.

Además, los compuestos pueden usarse en combinación con compuestos que se unen a péptidos, por lo que inhiben la unión de los péptidos a receptores del subtipo α7nACh.

Véase, por ejemplo, WO 99/62505.

Además, en la presente invención se incluyen métodos de tratamiento que comprenden la activación de receptores nicotínicos α-7. Por consiguiente, en la presente invención se incluyen métodos para activar/estimular selectivamente receptores nicotínicos α-7 en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), donde esta activación/estimulación tiene un efecto terapéutico, tal como cuando esta activación puede aliviar condiciones que incluyen síndromes

neurológicos, tales como la pérdida de memoria, especialmente la memoria a largo plazo. Estos métodos comprenden administrarle a un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas I -IV, solo o como parte de una formulación, tal como se describe en la presente documentación.

De acuerdo con un aspecto del método de la invención, se proporciona un método para tratar un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que sufre un estado de enfermedad (por ejemplo, una alteración de la memoria), que comprende administrarle al paciente un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV. Preferiblemente, el estado de enfermedad comprende una actividad del receptor nicotínico de acetilcolina disminuida.

De acuerdo con un aspecto del método de la invención, se proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o una condición que es el resultado de una disfunción de la transmisión del receptor nicotínico de acetilcolina en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrarle una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

De acuerdo con un aspecto del método de la invención, se proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o una condición que es el resultado de receptores nicotínicos de acetilcolina defectuosos o con un funcionamiento incorrecto, particularmente receptores α7nACh, en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrarle una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

De acuerdo con un aspecto del método de la invención, se proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o una condición que es el resultado de la transmisión suprimida del receptor nicotínico de acetilcolina en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrarle una cantidad de un compuesto de acuerdo con las

fórmulas I-IV efectiva para activar los receptores α7nACh.

De acuerdo con otro aspecto del método de la invención, se proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno psicótico, una alteración cognitiva (por ejemplo, una alteración de la memoria), o una enfermedad neurodegenerativa en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrarle una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

De acuerdo con otro aspecto del método de la invención, se proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o una condición que es el resultado de la pérdida de sinapsis colinérgicas en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrarle una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

De acuerdo con otro aspecto del método de la invención, se proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno neurodegenerativo mediante la activación de receptores α7nACh en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrarle una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

De acuerdo con otro aspecto del método de la invención, se proporciona un método para proteger las neuronas en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) de la neurotoxicidad inducida por la activación de receptores α7nACh, que comprende administrarle una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

De acuerdo con otro aspecto del método de la invención, se proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno neurodegenerativo mediante la inhibición de la unión de los péptidos Aβ a los receptores α7nACh en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrarle una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

De acuerdo con otro aspecto del método de la invención, se proporciona un

método para proteger las neuronas en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) de la neurotoxicidad inducida por los péptidos Aβ, que comprende administrarle una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

De acuerdo con otro aspecto del método de la invención, se proporciona un método para aliviar la inhibición de la función colinérgica inducida por los péptidos Aβ en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrarle una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

Un sujeto o un paciente para el cual la administración del compuesto terapéutico constituye un régimen terapéutico efectivo para una enfermedad o un trastorno preferiblemente es un ser humano, pero puede ser cualquier animal, incluyendo un animal de laboratorio, en el contexto de una prueba clínica o de un experimento de análisis o actividad. Por consiguiente; aquellos entrenados en la técnica podrán apreciar fácilmente que los métodos, los compuestos y composiciones de la presente invención son particularmente apropiados para una administración en cualquier animal, particularmente un mamífero, incluyendo, sin limitaciones, seres humanos, animales domésticos, tales como sujetos felinos o caninos, animales de granja, tales como, sin limitaciones, sujetos bovinos, equinos, caprinos, ovinos y porcinos, animales salvajes (en un ambiente salvaje o en un jardín zoológico), animales de investigación, tales como ratones, ratas, conejos, cabras, ovejas, perros, gatos etcétera, especies de aves, tales como pollos, pavos, aves canoras, etcétera, es decir, para uso médico veterinario.

Los compuestos de la presente invención son ligandos del receptor nicotínico alfa-7, preferiblemente agonistas, especialmente agonistas parciales del receptor nicotínico de acetilcolina alfa-7.

En la técnica se conocen ensayos para determinar la actividad del receptor nicotínico acetilcolina. Véase, por ejemplo, Davies, A. R., et al., Characterization of the binding of [3H]methyllycaconitine: a new radioligand for labelling alpha 7-type

neuronal acetylcholine nicotinic receptor. Neuropharmacology, 1999.38 (5): p. 679-90. Como agonistas de los receptores α7nACh, los compuestos son útiles en la profilaxis y el tratamiento de una variedad de enfermedades y condiciones asociadas con el sistema nervioso central. Los receptores nicotínicos de acetilcolina son canales de iones receptores abiertos por ligandos, que están compuestos por cinco subunidades proteicas que forman un poro central conductor de iones. En la actualidad se conocen once subunidades del receptor neuronal nACh (α2-α9 y β2-β4). También hay otras cinco subunidades que se expresan en el sistema nervioso periférico (α1, β1, γ, δ, ε).

Los subtipos del receptor nACh pueden ser homopentaméricos o heteropentaméricos. El subtipo que ha recibido una atención considerable es el subtipo del receptor homopentamérico 7, formado por cinco subunidades α7. Los receptores α7nACh presentan una afinidad elevada por la nicotina (agonista) y por una α-bungarotoxina (antagonista). Los estudios han demostrado que los agonistas del receptor α7nACh pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas y alteraciones cognitivas, entre otros trastornos. Si bien la nicotina es un agonista conocido, existe la necesidad del desarrollo de otros agonistas del receptor α7nACh, especialmente agonistas selectivos, que sean menos tóxicos o presenten menos efectos colaterales que la nicotina.

El compuesto anabaseína, es decir, 2-(3-piridil)-3,4,5,6-tetrahidropiridina, es una toxina de ocurrencia natural en determinados 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. Determinados análogos de anabaseína, tales como la anabasina y la DMAB (3-[4-(dimetilamino)benciliden]-3,4,5,6-tetrahidro-2',3'-bipiridina) también son agonistas de receptores nicotínicos conocidos. Véanse, por ejemplo, US 5602257 y WO 92/15306. Un análogo de anabaseína en particular, la E-[2, 4-dimetoxi-benciliden]-

anabaseína, también conocida como GTS-21 y DMXB (véase, por ejemplo, US 5741802), es un agonista parcial selectivo de los receptores α7nACh que ha sido estudiado en forma extensa. Por ejemplo, la inhibición sensorial anormal es un déficit en el procesamiento sensorial de los esquizofrénicos, y se ha descubierto que GTS-21 incrementa la inhibición sensorial a través de una interacción con los receptores α7nACh. Véase, por ejemplo, Stevens et al., Psychopharmacology, 136: 320-27 (1998).

Otro compuesto del que se sabe que es un agonista selectivo del receptor α7nACh es el tropisetron, es decir, indol-3-carboxilato de 1αH,5αH-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. Biolog. Med. Chem. Lett. 2001,319-321).

Los agentes que se unen a los receptores nicotínicos de acetilcolina han sido indicados como útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de diversas enfermedades y condiciones, particularmente enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas que comprenden una disfunción del sistema colinérgico, y condiciones de alteraciones en la memoria y/o la cognición, incluyendo, por ejemplo, la esquizofrenia, la ansiedad, la manía, la depresión, la depresión maníaca [ejemplos de trastornos psicóticos], el síndrome de Tourette, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington [ejemplos de enfermedades neurodegenerativas], trastornos cognitivos (tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia de Lewy Body, la esclerosis lateral amiotrófica, la alteración de la memoria, la pérdida de la memoria, el déficit cognitivo, el déficit de atención, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención), y otros usos, tales como el tratamiento de la adicción a la nicotina, la inducción del abandono del hábito de fumar, el tratamiento del dolor (es decir, uso analgésico), la neuroprotección y el tratamiento del jetlag. Véanse, por ejemplo, WO 97/30998, WO 99/03850, WO 00/42044, WO01/36417, 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., Psychopharmatology, (1998) 136: 320-27; y Shytle et al., Molecular Psychiatry, (2002), 7, pp. 525-535.

Por consiguiente, de acuerdo con la invención, se proporciona un método para tratar un paciente, especialmente un ser humano, que sufre enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas que comprenden una disfunción del sistema colinérgico, y condiciones de alteraciones en la memoria y/o la cognición, incluyendo, por ejemplo, la esquizofrenia, la ansiedad, la manía, la depresión, la depresión maníaca [ejemplos de trastornos psicóticos], el síndrome de Tourette, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington [ejemplos de enfermedades neurodegenerativas], trastornos cognitivos (tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia de Lewy Body, la esclerosis lateral amiotrófica, la alteración de la memoria, la pérdida de la memoria, el déficit cognitivo, el déficit de atención, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención), que comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

Los trastornos neurodegenerativos incluidos dentro de los métodos de la presente invención incluyen, sin limitaciones, el tratamiento y/o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Lewy Body difus, la parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), la degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager), las enfermedades de las neuronas motoras, incluyendo la esclerosis lateral amiotrófica, las ataxias degenerativas, la degeneración cortical basal, el complejo de Guam de ALS-Parkinson-Demencia, la panencefalitis esclerosante subaguda, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, las sinucleinopatías, la afasia primaria progresiva, la degeneración estriatonigral, la enfermedad de Machado-Joseph/la ataxia espinocerebelar tipo 3, las degeneraciones olivopontocerebelares, el síndrome de Gilles De La Tourette, la parálisis bulbar y pseudobulbar, la atrofia muscular espinal, la atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), la esclerosis lateral primaria, la paraplejia espástica familiar, la enfermedad de

Werdnig-Hoffmann, la enfermedad de Kugelberg-Welander, la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Sandhoff, la enfermedad espástica familiar, la enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, la paraparesis espástica, la leucoencefalopatía progresiva multifocal, las enfermedad causadas por priones (tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, el Kuru y el insomnio familiar fatal), y los trastornos neurodegenerativos que son el resultado de la isquemia o el infarto cerebral, incluyendo la oclusión embólica y la oclusión trombótica, y también la hemorragia intracraneal de cualquier tipo (incluyendo, sin limitaciones, epidural, subdural, subaracnoide e intracerebral), y las lesiones intracraneales e intravertebrales (incluyendo, sin limitaciones, la contusión, la penetración, la torsión, la compresión y la laceración).

Además, los agonistas del receptor α7nACh, tales como los compuestos de la presente invención, pueden usarse para tratar la demencia relacionada con la edad, y otras demencias y condiciones con pérdida de memoria, incluyendo la pérdida de memoria relacionada con la edad, la senilidad, la demencia vascular, la enfermedad dela materia blanca difusa (enfermedad de Binswanger), la demencia de origen endocrino o metabólico, la demencia provocada por trauma cefálico y el daño cerebral difuso, la demencia pugilística y la demencia del lóbulo frontal. Véase, por ejemplo, WO 99/62505. Por consiguiente, de acuerdo con la invención, se proporciona un método para tratar un paciente, especialmente un ser humano, que sufre demencia relacionada con la edad y otras demencias y condiciones con pérdida de memoria, que comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

Por consiguiente, de acuerdo con otra realización, en la presente invención se incluyen métodos para tratar pacientes que sufren una alteración de la memoria debida, por ejemplo, a una alteración cognitiva leve debida al envejecimiento, a la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Creutzfeld-

Jakob, la depresión, el envejecimiento, el trauma cefálico, la apoplejía, la hipoxia en el CNS, la senilidad cerebral, la demencia por infarto múltiple y otras condiciones neurológicas, así como el VIH y las enfermedades cardiovasculares, que comprende administrarle una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

Se sabe que las proteínas precursoras amiloides (APP), y los péptidos Aβ derivados de éstas, por ejemplo, $A\beta_{1-40}$, $A\beta_{1-42}$, y otros fragmentos, participan en la patología de la enfermedad de Alzhemier. Los péptidos $A\beta_{1-42}$ no están solamente implicados en la neurotoxicidad, sino que también se sabe que inhiben la función de los transmisores colinérgicos. Además, se ha determinado que los péptidos Aβ se unen a los receptores α7nACh. Por consiguiente; los agentes que bloquean la unión de los péptidos Aβ a los nAChR α-7 son útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas. Véase, por ejemplo, WO 99/62505. Además, la estimulación de los receptores α7nACh puede proteger las neuronas de la citotoxicidad asociada con los péptidos Aβ. Véase, por ejemplo, Kihara, T. et al., Ann. Neurol., 1997, 42,159.

Por consiguiente, de acuerdo con una realización de la invención, se proporciona un método para tratar y/o prevenir la demencia en un paciente que sufre la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrarle al sujeto una cantidad efectiva para el uso terapéutico de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV, para inhibir la unión de un péptido beta amiloide (preferiblemente, $A\beta_{1-42}$) con los receptores nACh, preferiblemente los receptores α7nACh, más preferiblemente, los receptores α7nACh humanos (así como un método para tratar y/o prevenir otras manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer, que incluyen, sin limitaciones, déficits cognitivos y del lenguaje, apraxias, depresión, delirios y otros síntomas y manifestaciones neuropsiquiátricas, y anormalidades del movimiento y el andar).

En la presente invención también se proveen métodos para tratar otras enfermedades relacionadas con la amiloidosis, por ejemplo, la angiopatía cerebral

hereditaria, la amiloiditis no neuropática hereditaria, el síndrome de Down, la macroglobulinemia, la fiebre del Mediterráneo secundaria familiar, el síndrome de Muckle-Wells, el mieloma múltiple, la amiloidosis relacionada con el páncreas y el corazón, la antropatía debida a hemodiálisis crónica, y la amiloidosis finesa y de Iowa.

Además, se ha sugerido la participación de los receptores nicotínicos en la respuesta del cuerpo ante la ingestión de alcohol. Por consiguiente, es posible usar agonistas de los receptores α7nACh en el tratamiento del abandono del alcohol y en la terapia anti-intoxicación. Por consiguiente, de acuerdo con una realización de la invención, se proporciona un método para tratar el abandono del alcohol en un paciente, o para tratar un paciente sometido a una terapia anti-intoxicación, que comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

Los agonistas de los receptores del subtipo α7nACh también pueden usarse para proporcionar neuroprotección contra el daño asociado con la apoplejía y la isquemia, y la excitotoxicidad inducida por glutamato. Por consiguiente, de acuerdo con una realización de la invención se proporciona un método para tratar un paciente, con el fin de proporcionar neuroprotección contra el daño asociado con la apoplejía y la isquemia, y la excitotoxicidad inducida por glutamato, que comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

Como se indicó previamente, los agonistas para los receptores del subtipo α7nACh también pueden usarse en el tratamiento de la adicción a la nicotina, la inducción del abandono del hábito de fumar, el tratamiento del dolor y el tratamiento del jetlag, la obesidad, la diabetes y la inflamación. Por consiguiente, de acuerdo con una realización de la invención, se proporciona un método para tratar un paciente que sufre adicción a la nicotina, dolor, jetlag, obesidad y/o diabetes, o un método para inducir el abandono del hábito de fumar en un paciente, que comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un

compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

El reflejo inflamatorio es una respuesta autónoma del sistema nervioso ante una señal inflamatoria. Al percibir un estímulo inflamatorio, el sistema nervioso autónomo responde a través del nervio vago liberando acetilcolina y activando los receptores nicotínicos α7 en los macrófagos. A su vez, estos macrófagos liberan citoquinas.

Las disfunciones en esta vía han sido relacionadas con enfermedades inflamatorias en el ser humano, incluyendo artritis reumática, diabetes y sepsis. Los macrófagos expresan el receptor nicotínico α7, y es probable que este receptor medie en la respuesta anti-inflamatoria colinérgica.

Por consiguiente, los compuestos con afinidad por el receptor α7nACh en los macrófagos pueden ser útiles para tratar las enfermedades inflamatorias humanas, incluyendo la artritis reumática, la diabetes y la sepsis. Véase, por ejemplo, Czura, C J et al., J. Intern. Med., 2005,257 (2), 156-66.

Por consiguiente, de acuerdo con una realización de la invención, se proporciona un método para tratar un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que sufre una enfermedad inflamatoria, tal como, sin limitaciones, artritis reumática, diabetes o sepsis, que comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

Además, debido a su afinidad por los receptores α7nACh, es posible usar derivados marcados de los compuestos de fórmulas I-IV (por ejemplo, derivados marcados G11 o F18) para formar neuroimágenes de los receptores, por ejemplo, dentro del cerebro. Por consiguiente; al usar estos agentes marcados, es posible formar imágenes in vivo de los receptores usando, por ejemplo, técnicas de formación de imágenes PET.

La condición de alteración de la memoria se manifiesta a través de la alteración de la capacidad de aprender nueva información y/o la incapacidad de recordar la información aprendida con anterioridad.

La alteración de la memoria es un síntoma primario de la demencia, y

también puede ser un síntoma asociado con enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, el VIH, las enfermedades cardiovasculares y el trauma cefálico, así como la declinación cognitiva relacionada con la edad.

Por consiguiente, de acuerdo con una realización de la invención, se proporciona un método para tratar un paciente que sufre, por ejemplo, alteración cognitiva leve (MCI), demencia vascular (VaD), declinación cognitiva relacionada con la edad (AACD), amnesia asociada con cirugía a corazón abierto, paro cardiaco y/o anestesia general, déficits de memoria originados en la exposición a agentes anestésicos, alteración cognitiva inducida por privación 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 puglística (síndrome del boxeador), o demencia animal (por ejemplo, en perros, gatos, caballos, etcétera), que comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las fórmulas I-IV.

Las dosificaciones de los compuestos de la presente invención dependen de una variedad de factores, incluyendo el síndrome particular que se desea tratar, la severidad de los síntomas, la ruta de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto general utilizado, la eficacia, el perfil toxicológico, el perfil farmacocinético del compuesto y la presencia de cualquier efecto colateral, entre otras consideraciones.

Los compuestos de la invención pueden administrarse a los pacientes, por ejemplo, los mamíferos, particularmente los seres humanos, a niveles de dosificación típicos usuales para agonistas de receptores nicotínicos α-7, tales como los compuestos agonistas de receptores nicotínicos α-7 mencionados previamente.

Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse en dosis individuales o múltiples, por administración oral, a un nivel de dosificación, por ejemplo, de entre 0,0001 y 10 mg/kg/día, por ejemplo, entre 0,01 y 10 mg/kg/día. Las formas de dosificación individuales pueden contener, por ejemplo, entre 1 y 200 mg de compuesto activo.

Para una administración intravenosa, los compuestos pueden administrarse en dosificaciones individuales o múltiples.

Por supuesto, al poner en práctica los procedimientos de la presente invención, debe comprenderse que la referencia a amortiguadores, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo en particular, y semejantes, no pretende limitar la invención, sino que debe interpretarse que esta referencia incluye todos los materiales relacionados que aquellos entrenados en la técnica podrían reconocer como materiales de interés o valiosos en el contexto particular en el que se presenta la descripción. Por ejemplo, comúnmente es posible reemplazar un sistema amortiguador o un medio por otro, y aún obtener resultados similares, si no idénticos. Aquellos entrenados en la técnica tendrán un conocimiento suficiente de estos sistemas y metodologías como para poder realizar estos reemplazos, sin experimentación innecesaria, según les resulte necesario, cuando usen los métodos y los procedimientos descriptos en la presente documentación.

A continuación se describirá la presente invención con los siguientes ejemplos no limitantes. Al aplicar la descripción de estos ejemplos, es necesario tener en cuenta que aquellos entrenados en la técnica podrán concebir realizaciones alternativas y diferentes de los métodos descriptos de acuerdo con la presente invención.

En la descripción anterior y los siguientes ejemplos, todas las temperaturas se expresan sin corregir en grados Celsius; y a menos que se indique lo contrario, todas las partes y los porcentajes se expresan en peso.

Las descripciones completas de todas las solicitudes, las patentes y las publicaciones citadas con anterioridad y más adelante se incorporan en la

presente documentación a modo de referencia.

Usando los siguientes procedimientos y otros procedimientos que se describirán más adelante fue posible preparar los compuestos en los Ejemplos 1-315. Se describen otros ejemplos de síntesis en la Solicitud de Patente de los EEUU con N° de Acta 10/669645, incorporada en la presente documentación a modo de referencia.

EJEMPLOS

Todos los espectros se registraron a 300 MHz en un dispositivo Bruker Instruments NMR, a menos que se indique lo contrario. Las constantes de unión (J) están en Hertz (Hz) y los picos se indican con referencia a TMS (δ 0,00 ppm). Las reacciones de microondas se efectuaron usando un reactor de microondas Personal Chemistry Optimizer, en recipientes de reactor de microondas Personal Chemistry de 2,5 ml o 5 ml. Todas las reacciones se realizaron a 200°C por 600 segundos, con el tiempo de retención fijo activado, a menos que se indique lo contrario. Las resinas de intercambio iónico de ácido sulfónico (SCX) se adquirieron en Varian Technologies. La HPLC analítica se efectuó en columnas XterraRP$_{18}$ 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 minutos. La HPLC preparativa se efectuó en columnas Xtera PrepRP$_{18}$ 5 μ de 30 mm x 100 mm, usando un gradiente de 8 minutos de 95/5 a 20/80 de agua (0,1% de ácido fórmico)/acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico).

Preparaciones ácidas

En los siguientes procedimientos (1-27) se detalla la preparación de los indazoles, los benzotiazoles, los benzisotiazoles y los ácidos de benzisoxazol que no estaban disponibles comercialmente.

Procedimiento 1

En el procedimiento 1 se provee un método para preparar ácidos 1,3-benzotiazol carboxílicos a partir de ácidos cloro nitrobenzoicos.

A una solución de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (99,2 mmol) en N,N-

dimetilformamida (400 ml) se agregó carbonato de potasio (254 mmol). Después de 30 minutos, se agregó ioduro de etilo (119 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 50°C por 4 horas. Se agregó agua (3 l) y se extrajo la mezcla con dietil éter (2 x 500 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavó con solución salina (1 l), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de hexanos para proporcionar el éster con un 86% de rendimiento. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 4,43 (q, 2H), 1,42 (t, 3H).

Se disolvió azufre (49,91 mmol) en una solución de nonahidrato de sulfuro de sodio (49,96 mmol) en agua (60 ml). Esta solución se combinó con una solución de 4-cloro-3-nitrobenzoato de etilo (85,36 mmol) en etanol (100 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción caliente se vertió en agua (600 ml) y se mantuvo por 15 minutos. El producto se aisló por filtración y se cristalizó nuevamente a partir de etanol para proporcionar el disulfuro con 77% de rendimiento. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 4,43 (q, 2H), 1,41 (t, 3H).

Se calentó una mezcla de 4,4'-ditiobis(3-nitrobenzoato) de dietilo (24,8 mmol) y gránulos de cinc (234 mmol) en ácido fórmico (600 ml) a reflujo por 48 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró hasta secarla. El residuo se particionó entre acetato de etilo (500 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (500 ml).

La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró.

El residuo se sometió a una cromatografía en alúmina neutra (de 1/1 a 0/1 de hexanos/diclorometano) para proporcionar el tiazol con 51% de rendimiento. NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,08 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 4,45 (q, 2H), 1,44 (t, 3H); MS (EI) m/z 208 (M^++1).

A una solución de 1,3-benzotiazol-5-carboxilato de etilo (25,6 mmol) en una mezcla de metanol (150 ml), tetrahidrofurano (40 ml) y agua (5 ml) se agregó una

solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio (10 ml). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente por 18 horas y se concentró. El residuo se particionó entre agua (300 ml) y dietil éter (200 ml), y se retiró la capa orgánica. Se agregó ácido clorhídrico concentrado a la capa acuosa para ajustar el pH en 4, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución salina (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener el ácido con 94% de rendimiento.

Los siguientes ácidos se prepararon usando este método:

Ácido 1,3-benzotiazol-5-carboxílico

Ácido 1,3-benzotiazol-6-carboxílico

Procedimiento 2

En el procedimiento 2 se provee un método para la preparación de ácido 1,3-benzotiazol-7-carboxílico a partir de 3-aminobenzoato de etilo.

Una solución de 3-aminobenzoato de etilo (90 mmol) en clorobenceno (100 ml) se enfrió a -10°C y se trató con ácido sulfúrico (45 mmol) por goteo. Después de 15 minutos, se agregó tiocianato de potasio sólido (95 mmol) en varias porciones durante 30 minutos, seguido por 18-corona-6 (250 mg). La mezcla se calentó a 100°C por 10 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se mantuvo por otras 4 horas. Los sólidos precipitados se aislaron por filtración y se lavaron sucesivamente con clorobenceno (25 ml) y hexanos (3 x 100 ml). El sólido se suspendió en agua (300 ml), y la suspensión se mantuvo por 30 minutos. El producto se aisló por filtración y se lavó con agua (2 x 100 ml). El producto se secó en un horno al vacío (55°C) por 16 horas, para proporcionar el tiocarbamato con 69% de rendimiento. ^{1}H NMR (500 MHz, Me_2SO-d_6) δ 1,32 (t, J = 7,5, 3H), 4,32 (q, J = 7, 2H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,68-7,76 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 9,86 (s, 1H); MS (APCI) m/z 225 (M^++1).

Una solución de tiocarbamato (12,2 mmol) en cloroformo (10 ml) se agregó por goteo durante un período de 40 minutos a una mezcla agitada vigorosamente de 3-[(aminocarbonotioil)amino]benzoato de etilo (5,78 mmol), ácido acético glacial

(10 ml) y cloroformo (10 ml). La mezcla se mantuvo 30 minutos a temperatura ambiente, y luego se calentó a 70°C por 4 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se mantuvo por otras 13 horas. Las fracciones volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo sólido se suspendió en una mezcla de cloroformo (10 ml) y acetona (10 ml). El producto se aisló por filtración, se lavó sucesivamente con acetona (5 ml) y hexanos (10 ml), y se secó en un horno al vacío para proporcionar el producto con 95% de rendimiento, como una mezcla de bromhidrato de 2-amino-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo y bromhidrato de 2-amino-1,3-benzotiazol-5-carboxilato de etilo, con una relación de 95/5, respectivamente. Este producto se particionó entre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y una mezcla de acetato de etilo (70 ml) y tetrahidrofurano (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar 2-amino-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo puro. ^{1}H NMR (500 MHz, Me_2SO-d_6) δ 1,35 (t, J = 7,5, 3H), 4,36 (q, J = 7,2H), 7,35 (t, J = 7,5, 1H), 7,57 (d, J = 7, 1H), 7,61 (bs, 2H), 7,65 (d, J = 8, 1H); MS (EI) m/z 223 (M^++1).

Se agregó iso-amilnitrito (53 mmol) a una solución de 2-amino-1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo (5,40 g) en tetrahidrofurano (70 ml), y la mezcla se calentó a reflujo por 4 horas. Las fracciones volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía (de 0/100 a 5/95 de metanol/diclorometano) para proporcionar el éster con 71% de rendimiento. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (t, J = 7,5, 3H), 4,49 (q, J = 7, 2H), 7,62 (t, J = 8, 1H), 8,20 (d, J = 6,5, 1H), 8,33 (d, J = 8, 1H), 9,12 (s, 1H); MS (EI) m/z 208 (M^++1). Se agregó una solución acuosa del 50% de hidróxido de sodio (10 ml) a una solución a 0°C de 1,3-benzotiazol-7-carboxilato de etilo (16,89 mmol) en una mezcla de metanol (65 ml), tetrahidrofurano (20 ml) y agua (5 ml). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente por 4 horas, y las fracciones volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y se agregó ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH de la solución en 5. La mezcla se enfrió

a 0°C y se mantuvo por 30 minutos.

El producto se aisló por filtración, se lavó con agua (10 ml), y se secó en un horno al vacío (70°C) por 16 horas, para proporcionar el ácido con 91% de rendimiento. ^{1}H NMR (500 MHz, Me_2SO-d_6) δ 7,71 (t, J = 7,5, 1H), 8,15 (d, J = 7, 1H), 8,38 (d, J = 8, 1H), 9,51 (s, 1H), 13,74 (bs, 1H); MS (APCI) m/z 178 (M^+-1).

Literatura de referencia: Kunz et. al. Patente de los EEUU Nº 5770758.

Procedimiento 3

En el procedimiento 3 se provee una preparación de ácidos benzisotiazol-3-carboxílicos sustituidos a partir de los tiofenoles correspondientes.

A una solución de 3-metoxitiofenol (26,7 mmol) en éter (20 ml) se agregó cloruro de oxalilo (43 mmol) por goteo. La mezcla se calentó a reflujo por 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml), se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de aluminio (32,0 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a reflujo por 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada con agitación. La capa orgánica se separó y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y solución salina. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (mezcla 4/1 de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 6-metoxi-1-benzotiofen-2,3-diona con 47% de rendimiento, como un sólido anaranjado.

A una mezcla de la diona (0,44 mmol) en una solución acuosa al 30% de hidróxido de amonio (2,0 ml) se agregó una solución acuosa al 35% de peróxido de hidrógeno (0,2 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 12 horas. Los sólidos rosados precipitados se aislaron por filtración, se lavó con agua y se secó bajo un vacío elevado para proporcionar la amida con 42% de rendimiento.

A una solución de la amida (5,46 mmol) en metanol (100 ml) se agregó hidróxido de sodio 10 N (12 ml). La mezcla se calentó a reflujo por 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH < 2 mediante la adición lenta de ácido clorhídrico concentrado. La capa orgánica se extrajo con diclorometano (2 x)

y se secó sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purificó por cromatografía (300/50/1 de diclorometano/metanol/ácido fórmico) para proporcionar el ácido con 89% de rendimiento, como un sólido rosado. LC/MS (EI) t_R 6,17 minutos, m/z 210 (M^++1).

Los siguientes ácidos se prepararon con este método:

Ácido benzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-bromobenzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 5-bromobenzisotiazol-3-carboxílico.

Ácido 6-metoxibenzisotiazol-3-carboxílico

Ácido 7-metoxibenzisotiazol-3-carboxílico.

3-ácido de 6-trifluorometoxibenzisotiazol.

3-ácido de 6-etoxibenzisotiazol.

3-ácido de 6-ciclopropilmetoxibenzisotiazol.

Procedimiento 4

En el procedimiento 4 se provee un método para la preparación de isatinas a partir de anilinas, y la conversión de las isatinas en los ácidos indazol-3-carboxílicos correspondientes.

Una solución de la anilina sustituida (565 ml) en ácido clorhídrico 6 N (106 ml) se agregó a una suspensión de 2,2,2-tricloro-1-etoxietanol (678 ml) y sulfato de sodio (3,15 mol) en agua (1,4 l), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 1 hora. Se agregó una solución de clorhidrato de hidroxilamina (2,08 mol) en agua (650 ml) en una porción, y la mezcla de reacción se calentó a 80°C por 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C, y los sólidos precipitados se recolectaron por filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar la amida con 91% de rendimiento.

La amida se agregó a ácido sulfúrico (1,9 l), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C por 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en hielo (7 kg). Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar la isatina

con 61% de rendimiento.

La conversión de las isatinas sustituidas en los ácidos indazol-3-carboxílicos correspondientes se efectúa esencialmente con el mismo método descripto para el ácido indazol-3-carboxílico: Snyder, H. R., et. al. J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2009. La isatina sustituida (22,1 mmol) se diluyó con hidróxido de sodio 1 N (24 ml) y se calentó a 50°C por 30 minutos. La solución bordó se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató con una solución de nitrito de sodio a 0°C (22,0 mmol) en agua (5,5 ml). Esta solución se agregó a través de una pipeta sumergida debajo de la superficie de una solución de ácido sulfúrico (2,3 ml) en agua (45 ml) a 0°C agitada vigorosamente. La adición tomó 15 minutos, y la reacción se mantuvo por otros 30 minutos. Se agregó una solución fría (0°C) de dihidrato de cloruro de estaño (II) (52,7 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (20 ml) a la mezcla de reacción durante 10 minutos, y la mezcla de reacción se mantuvo por 60 minutos. Los sólidos precipitados se aislaron por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar un balance de masa cuantitativo. Este material fue suficientemente puro (^{1}H NMR y LC/MS) como para usarlo en el siguiente paso sin una purificación adicional.

Como alternativa, el ácido se cristalizó nuevamente a partir de ácido acético para proporcionar el material puro.

Los siguientes ácidos se prepararon usando este método:

3-ácido de 5-cloro-1H-indazol.

3-ácido de 7-metoxi-1H-indazol.

3-ácido de 5-fluoro-1H-indazol.

3-ácido de 6-fluoro-1H-indazol.

3-ácido de 5-bromo-1H-indazol.

3-ácido de 6-bromo-1H-indazol.

3-ácido de 5-trifluorometoxi-1H-indazol.

3-ácido de 6-trifluorometil-1H-indazol.

3-ácido de 5-metoxi-1H-indazol.

3-ácido de 6-metoxi-1H-indazol.

Ácido 5-metil-1H-indazol-3-carboxílico.

Procedimiento 5

En el procedimiento 5 se provee un método para la preparación de bromoindazoles a partir de bromometilanilinas.

Se agregó anhídrido acético (2,27 equivalentes) se agregó a una solución enfriada (0°C) de bromometilanilina (1,00 equivalente) en cloroformo (1,5 ml/mmol) mientras se mantenía la temperatura debajo de 40°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente y se mantuvo por 1 hora. Se agregó acetato de potasio (0,29 equivalentes) y nitrito de isoamilo (2,15 equivalentes), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 18 horas. Las fracciones volátiles se retiraron a presión reducida. Se agregó agua (0,65 l/mol) al residuo y se concentró la mezcla. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (1 l/mol) se agregó al residuo, y se calentó la mezcla a 50°C por 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el pH se ajustó en 10 mediante la adición lenta de una solución al 50% de hidróxido de sodio acuoso. 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 solución salina (1 l/mol), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución orgánica se filtró a través de un tapón de gel de sílice (lavado con acetato de etilo), se concentró y se trituró el residuo con heptano (1 l/mol). Los sólidos se recolectaron por filtración, se lavó con heptano y se secó en un horno al vacío para proporcionar el indazol bromado con 60-80% de rendimiento.

Literatura de referencia: George V. DeLucca, Patente de los EEUU Nº 6313110.

Los siguientes indazoles se prepararon usando este método:

5-bromo-1H-indazol.

6-bromo-1H-indazol.

Procedimiento 6

En el procedimiento 6 se provee un método para la preparación de ácido indazol carboxílico a partir de bromoindazol.

A una solución de bromoindazol (1,00 equivalente) en tetrahidrofurano anhidro (7 l/mol) a temperatura ambiente se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1,11 equivalentes) en varias porciones. La solución resultante se mantuvo por 30 minutos a temperatura ambiente, y luego se enfrió a -60°C. Se agregó una solución 1,3 M de sec-butil-litio en ciclohexano (2,1 equivalentes) a la mezcla de reacción, mientras se mantenía la temperatura interna debajo de -50°C. La mezcla se mantuvo por otras 2 horas a -50°C. Se hizo burbujear una corriente constante de dióxido de carbono anhidro a través de la mezcla de reacción por 1 hora. Se continuó con el flujo mientras se dejó entibiar la mezcla de reacción a temperatura ambiente.

Se agregó solución salina (6 l/mol), y el pH de la mezcla se ajustó en 5 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo tibio (3 x 8 l/mol), y los extractos combinados se lavaron con un volumen pequeño de solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice o por cristalización, para proporcionar el ácido con 30-60% de rendimiento.

Los siguientes indazoles se prepararon usando este método:

Ácido 1H-indazol-5-carboxílico.

Ácido 1H-indazol-6-carboxílico.

Procedimiento 7

En el procedimiento 7 se provee una preparación de ácido 1H-indazol-7-carboxílico a partir de ácido 2-amino-3-metilbenzoico.

A una solución de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (66,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se agregó carbonato de cesio (102 mmol). La mezcla se agitó por 30 minutos.

Se agregó por goteo una solución de mioduro de etilo (67,0 mmol) en N,N-

dimetilformamida (50 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre agua (1 l) y éter (200 ml), y la capa orgánica se extrajo con un volumen adicional de éter (100 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución salina (500 ml), se secó sobre carbonato de potasio anhidro y se concentró, para proporcionar 2-amino-3-metilbenzoato de metilo con 92% de rendimiento. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,59 (t, 1H), 5,82 (bs, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

A una solución del éster (106 mmol) en cloroformo (300 ml) se agregó anhídrido acético (239 mmol) mientras se mantenía la temperatura debajo de 40°C. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 1 hora, momento en el que se agregó acetato de potasio (30,6 mmol) y nitrito de isoamilo (228 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 24 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se agregó metanol (100 ml) y ácido clorhídrico 6 N (100 ml) al residuo, y la mezcla se mantuvo por 18 horas a temperatura ambiente. Las fracciones volátiles se retiraron a presión reducida, y el residuo se trituró con acetato de etilo (100 ml). El producto se aisló por filtración, se lavó con acetato de etilo (20 ml), y se secó para proporcionar clorhidrato de 1H-indazol-7-carboxilato de metilo con 68% de rendimiento. ^{1}H NMR (500 MHz, Me_2SO-d_6) δ 13,3 (bs, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,27 (t, 1H), 3,97 (s, 3H); MS (APCI) m/z 177 (M^++1).

Una solución del indazol (33,0 mmol) en metanol (100 ml) a 0°C se trató con una solución acuosa al 29% de hidróxido de potasio (20 ml). La mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente y se mantuvo por 18 horas. El pH de la solución se ajustó en 5,5 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, y las fracciones volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se particionó entre solución salina (100 ml) y acetato de etilo (200 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tibio adicional (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró.

El residuo se trituró con acetato de etilo (30 ml), y los sólidos se aislaron por filtración para proporcionar el ácido con 94% de rendimiento.

Procedimiento 8

En el procedimiento 8 se provee un método para la preparación de 3-ácido de 5-nitroindazol a partir de indazol-3-carboxilato de etilo.

Se disolvió indazol-3-carboxilato de etilo (73,7 mmol) en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado, y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se agregó por goteo una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (12 ml) y 70% de ácido nítrico (12 ml) durante el transcurso de 1 hora. La mezcla se agitó por 1 hora adicional a 0°C, y se vertió en hielo triturado (200 g). El sólido se recolectó por filtración al vacío, se lavó con varias porciones de agua y se secó al vacío. El sólido seco se suspendió en 250 ml de acetonitrilo, y la mezcla se calentó a reflujo por 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el sólido se recolectó y se secó al vacío para proporcionar 5-nitroindazol-3-carboxilato de etilo con 53% de rendimiento, como un sólido incoloro, y 7-nitroindazol-3-carboxilato de etilo (5%), como un sólido incoloro. Los ésteres se saponificaron usando hidróxido de sodio para proporcionar los ácidos.

Literatura de referencia: Org. Synthesis Coll. Vol,1, página 372.

Los siguientes ácidos se prepararon usando este método:

Ácido 5-nitro-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 7-nitro-1H-indazol-3-carboxílico.

5-nitro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo.

7-nitro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo.

Procedimiento 9

En el procedimiento 9 se provee un método para la preparación de 3-ácido de 6-nitroindazol a partir de 3-iodo-6-nitroindazol.

Un recipiente de reacción de microondas de 5 ml se cargó con 3-iodo-6-nitroindazol (1 mmol), cobre (I) cianuro (2 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 ml). El recipiente se selló y se sometió a irradiación a microondas a 185°C por 600

segundos. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), y la mezcla se filtró a través de Celite. La capa orgánica se recolectó, se lavó con solución salina, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar 122 mg de una mezcla 10 a 1 de 3-ciano-6-nitroindazol y 6-nitroindazol como un sólido amarillo. La mezcla 10 a 1 de 3-ciano-6-nitroindazol y 6-nitroindazol se disolvió en hidróxido de sodio 10 N, y la solución anaranjada brillante se calentó a 100°C por 1 hora. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó cuidadosamente a 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.

Se preparó 3-Iodo-6-nitroindazol a partir de 6-nitroindazol usando el método de Collot, V.; et. al. Tetrahedron 1999, 55, 6917.

Procedimiento 10

En el procedimiento 10 se provee un método para atrapar aril-litio de indazol con cetonas, y para efectuar la unión con 3-aminoquinuclidina para formar derivados heterocíclicos. El 6-bromoindazol-3-carboxilato de ter-butilo se preparó a partir del ácido mediante una reacción con un exceso de 2 veces de dicarbonato de di-ter-butilo, a lo que siguió un tratamiento con hidróxido de sodio.

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión de 60% de aceite mineral) (4,8 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0°C se agregó lentamente una solución de 6-bromoindazol-3-carboxilato de ter-butilo (4,0 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). Después de agitar por 0,5 horas a 0°C, la mezcla se enfrió a -78°C, y se agregó una solución 1,7 M de ter-butil-litio en pentano (5,1 mmol). Después de 0,5 horas a -78°C, se agregó una solución de tetrahidropiran-4-ona (5 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) por goteo. La mezcla se agitó a -78°C por 1 hora, y se entibió a 0°C. La mezcla de reacción se fraguó con cloruro de amonio saturado, y la mezcla se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución salina (50 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (mezcla 70/30

de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar ter-butil éster de ácido 6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico (68%) como un aceite incoloro.

Se disolvió ter-butil éster de ácido 6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico (0,86 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar ácido 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico (76%). Los ácidos se unieron con la amina quinuclidina de acuerdo con el procedimiento A.

El ter-butil éster de ácido 6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico (1,0 mmol) se tomó en ácido trifluoroacético (5 ml), trietilsilano (2 ml) y diclorometano (3 ml), y la mezcla se calentó a reflujo por 16 horas. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar ácido 6-(tetrahidropiran-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico (60%) como un sólido pardo.

Los siguientes ácidos se prepararon usando este método:

Ácido 6-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1H-indazol-3-carboxílico.

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

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

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

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

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

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

Ácido 5-formil-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-formil-1H-indazol-3-carboxílico.

Procedimiento 11

En el procedimiento 11 se provee un método para la preparación de ácido 4-bromo-5metoxiindazol-3-carboxílico a partir de 5-metoxiindazol-3-carboxilato de etilo, y se describen modificaciones adicionales para producir 3-ácidos de 5-metoxiindazol 4-sustituidos.

Se agregó N-bromosuccinimida (24,0 mmol) a una solución de 5-metoxiindazol-3carboxilato de etilo (20,0 mmol) en acetonitrilo (200 ml). La mezcla de reacción se mantuvo por 16 horas, y se particionó entre agua (150 ml) y acetato de etilo (250 ml). Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con solución salina (50 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía usando un gradiente de 90/10 a 70/30 de hexanos/acetato de etilo, para proporcionar el producto 4-bromado con 57% de rendimiento y cantidades traza del producto6-bromado. El éster 4-bromado se derivatizó adicionalmente usando las condiciones de una reacción de Suzuki (procedimiento G; 60-70% de rendimiento) o Negishi (procedimiento H; 20-40% de rendimiento) que se describirán más adelante. El éster (3,82 mmol) se diluyó con etanol (10,0 ml) e hidróxido de sodio 5 M (10,0 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 6 N. Los sólidos se recolectaron por filtración para proporcionar los ácidos con 80-95% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

Ácido 4-bromo-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-bromo-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 7-bromo-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-bromo-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-metoxi-4-(tiofen-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-metoxi-4-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-metoxi-5-(tiofen-3-il)-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-ciclopropil-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico.

Procedimiento 12

En el procedimiento 12 se provee un método para la preparación de ácido 5-bromo-4-nitroindazol-3-carboxílico a partir de 5-bromoindazol-3-carboxilato de etilo.

Se disolvió 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (5,02 mmol) en ácido sulfúrico (20,0 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó por goteo una mezcla de 70% de ácido nítrico (mezcla 7/3 de ácido nítrico/agua, 1,0 ml) y ácido sulfúrico (2,0 ml), y la reacción se mantuvo por 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua helada, y los sólidos se recolectaron por filtración, para proporcionar el producto con 86% de rendimiento. El éster (3,82 mmol) se diluyó con etanol (10,0 ml) e hidróxido de sodio 5 M (10,0 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 6 N. Los sólidos se recolectaron por filtración para proporcionar el ácido con 82% de rendimiento.

Procedimiento 13

En el procedimiento 13 se provee un método para la preparación de ácidos indazol-3-carboxílicos N-1-alquilados a partir del éster de indazol correspondiente.

A una solución de 5-metoxiindazol-3-carboxilato de etilo (1,50 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agregó carbonato de potasio (5,99 mmol) y ioduro de metilo (3,00 mol). La reacción se calentó a 60°C por 4 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se particionó entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con solución salina (25 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía, usando un gradiente de 95/5 a 80/20 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar el indazol 2-sustituido (17%) y el indazol 1-sustituido (44%). El indazol 1-sustituido (61 mg, 0,26 mmol) se suspendió en etanol (5,0 ml) y se entibió para facilitar la disolución. Se agregó una alícuota de una solución 5,0 M de hidróxido de sodio en agua (2,00 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico 6,0 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (25 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el ácido con 95% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

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

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

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

Ácido 5-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxílico.

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

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

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

Ácido 5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxílico.

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

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

Ácido 6-bromo-1-ciclopropilmetil-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 1-bencil-6-difluorometoxi-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 1-bencil-5-difluorometoxi-1H-indazol-3-carboxílico.

Procedimiento 14

En el procedimiento 14 se provee un método para la desmetilación de ácidos de metoxiindazol, y la unión con 3-aminoquinuclidina para formar derivados hidroxi-sustituidos.

El ácido de metoxi indazol (10,4 mmol) se diluyó con diclorometano (100 ml), y la solución se enfrió a -78°C. Se agregó por goteo una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (52 mmol, 5 equivalentes) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente y se mantuvo por 24 horas. La reacción se fraguó lentamente con MeOH (100 ml) y se concentró hasta secarla. El residuo se purificó por cromatografía, usando un gradiente de hexano/acetato de etilo (100/0 a 80/20), seguido por una elución con una mezcla de acetato de etilo/metanol/trietilamina (70/30/1), para proporcionar el fenol (60-80%) como un sólido marrón. Este procedimiento también se aplicó con éxito a la N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida, la

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida y los análogos de benzisotiazol.

Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ácido 5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-hidroxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

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

Procedimiento 15:

En el procedimiento 15 se provee un método para la preparación de ácido 7-fluoro-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico y ácido 4-fluoro-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico a partir de los ácidos de metoxiindazol correspondientes.

Se agregó bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano (1,00 g, 2,82 mmol) a una solución de 6-metoxi-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (500 mg, 2,27 mmol) en acetonitrilo (15,0 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 18 horas. La reacción se particionó entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), y la capa orgánica separada se lavó con solución salina (25 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (de 95/5 a 80/20 de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar 541 mg (23%) del éster fluorado. Se diluyó una solución del éster (124 mg, 0,520 mmol) en etanol (5,00 ml) con de hidróxido de sodio 5,0 M (2,00 ml), y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente por 18 horas. La reacción se acidificó con ácido clorhídrico 6 N y se particionó entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con solución salina (25 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío para proporcionar 109 mg (84%) del ácido.

El ácido se unión con la biciclobase de acuerdo con el procedimiento A.

Los siguientes ácidos se prepararon usando este método:

Ácido 7-fluoro-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 4-fluoro-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico.

Procedimiento 16

En el procedimiento 16 se detalla la preparación de 3-carboxilato de etilbenzisoxazol a partir de 2,5-dibromonitrobenceno.

Se agregó malonato de dietilo (12,6 g, 79 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (3,16 g, 132 mmol) en dimetilsulfóxido (60 ml) durante 30 minutos. La temperatura de la reacción ascendió hasta 60°C, y la mezcla se tornó transparente. Se agregó 1,4-dibromo-2-nitrobenceno (10 g, 36,0 mmol), y la solución se mantuvo por 2 horas a 100°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en hielo (300 g-400 g). Los sólidos precipitados se aislaron por filtración, y se secó para proporcionar 11,0 g del producto (89%).

El éster (11,0 g, 32,0 mmol) se diluyó con una solución 2 N de hidróxido de sodio (32 ml, 63 mmol), y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 16 horas.

La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml) y se acidificó. Los sólidos precipitados se aislaron por filtración, y se secó para proporcionar 7,00 g del ácido (89%).

Se agregó ácido sulfúrico (1 ml) a una solución del ácido (7,00 g, 27,0 mmol) en etanol (60 ml). La mezcla de reacción se entibió a reflujo, se mantuvo por 2 horas, y se concentró a presión reducida. El residuo se particionó 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 solución salina (50 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró para proporcionar 8,00 g (98%) del éster como un líquido.

Se agregó nitrito de isoamilo (225 ml) a una solución del éster (420 g, 1,46 mol) en etanol (3 l) en un frasco de fondo redondo de tres cuellos de 10 l, y la mezcla se entibió a 60°C. De acuerdo por goteo una solución de etóxido de sodio, preparada a partir de sodio metálico (33,5 g, 1,46 mmol) en etanol (1 l), y la mezcla de reacción se mantuvo por 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, 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 solución salina (2 x 1 l), y se secó (sulfato de sodio).

El residuo se purificó por cromatografía (de 1/1 a 0/1 hexano/acetato de etilo) para proporcionar 110 g del producto (28%).

Se agregó 10% de paladio en carbón (1,5g) y trietilamina (7,5 g, 82,4 mmol) a una solución de 6-bromobenzisoxazol-3-carboxilato de etilo (20 g, 0,081 mol) en etanol (300 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A atmósfera de nitrógeno se eliminó por evacuación y se reemplazó por hidrógeno gaseoso, y la mezcla de reacción se mantuvo por 1 hora. La atmósfera de hidrógeno se eliminó por evacuación y se reemplazó por nitrógeno gaseoso, y el paladio se eliminó por filtración a través de Celite. La torta de filtro se lavó con etanol (3 x 50 ml), y se concentró el filtrado. El residuo se disolvió en diclorometano (200 ml) y la solución 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 de sodio para proporcionar el ácido, que se unió a la biciclobase de acuerdo con el procedimiento A.

Literatura de referencia: Angell, R. M.; Baldwin, I. R.; Bamborough, P.; Deboeck, N. M.; Longstaff, T.; Swanson, S. W004010995A1.

Los siguientes ácidos y ésteres se prepararon usando este método:

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

1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo.

Ácido 1, 2-benzisoxazol-3-carboxílico.

Procedimiento 17

En el procedimiento 17 se provee un método para la preparación de ácido 5-difluorometoxiindazol-3 a partir de 3-bromo-4-nitrofenol.

Se agregó 3-bromo-4-nitrofenol (10,0 mmol) a una suspensión de hidróxido de sodio (29,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml), y la suspensión se mantuvo por 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió

a 0°C y se trató con clorodifluoroacetato de etilo (20,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C por 16 horas y se concentró. El residuo se diluyó con agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el difluorometil éter con 75% de rendimiento como un aceite amarillo.

Se agregó malonato de dietilo (328 mmol) por goteo a una suspensión de hidruro de sodio (328 mmol) en dimetilsulfóxido (40 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se entibió a 60°C y se mantuvo por 0,5 horas. Se agregó una solución del difluorometil éter (149 mmol) en dimetilsulfóxido (80 ml) por goteo, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 5 horas. La solución enfriada se vertió en agua helada, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el diéster en bruto con 112% de rendimiento como un aceite. Se combinó el diéster (167 mmol), el hidróxido de sodio (500 mmol) y agua (335 ml), y se calentó a 60°C por 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y la capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 100 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó cuidadosamente en 1 con ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla de reacción se calentó a 60°C por 1 hora. La suspensión se enfrió a 5°C, los sólidos se recolectaron por filtración, y se secó para proporcionar el ácido con 61% de rendimiento.

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

El éster (60,4 mmol) se disolvió en etanol (103 ml), se diluyó con agua (71 ml) y se trató con cloruro de amonio (243 mmol) y polvo de hierro (301 mmol). La

mezcla de reacción se calentó a reflujo por 10 minutos, la suspensión se filtró a través de Celite, y la torta de filtro se lavó tres veces con etanol. El filtrado se concentró, el residuo se suspendió en ácido clorhídrico 2 N y se agitó vigorosamente por 0,5 horas. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml), y el pH se ajustó en 9-10 con hidróxido de sodio 5 M. Se extrajo la capa acuosa con cloroformo (3 x 100 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio).

Se agregó anhídrido acético (392 mmol), nitrito de isoamilo (291 mmol), y acetato de potasio (51,0 mmol) a la capa orgánica, y se calentó la suspensión a reflujo por 16 horas.

La solución se evaporó y el residuo se particionó entre bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y diclorometano (100 ml). La capa acuosa se extrajo adiconalmente con diclorometano (2 x 100 ml), se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el éster de N-acetilindazol con 79% de rendimiento, como un aceite marrón.

Se combinó el éster (63,8 mmol), el hidróxido de sodio (193 mmol) y el agua (65 ml), y la reacción se mantuvo por 24 horas a 60°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 50 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración, se lavó con agua y diclorometano, y se secó para proporcionar el ácido con 27% de rendimiento.

Los siguientes ácidos se prepararon de acuerdo con este método:

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

Procedimiento 18

En el procedimiento 18 se provee un método para la preparación de 3-ácido de 6-difluorometoxiindazol a partir de 4-nitrofenol.

Se agregó 4-nitrofenol (162 mmol) a una suspensión de hidróxido de sodio (485 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml), y la suspensión se mantuvo por 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató

con clorodifluoroacetato de etilo (329 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C por 16 horas y se concentró. El residuo se diluyó con agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el éter difluorometilo con 59% de rendimiento, como un aceite amarillo.

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

Se agregó anhídrido acético (19,6 mmol) a una solución de la acetamida (13,2 mmol) en cloroformo (20 ml), y la mezcla de reacción se entibió a reflujo. Se agregó ácido nítrico fumante (16,0 mmol) por goteo, y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 30 minutos. La solución enfriada se diluyó con agua (20 ml), y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar la nitro-amida con 83% de rendimiento.

Se combinó la amida (11,0 mmol), el hidróxido de sodio (43,8 mmol) y el agua (10 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 1,5 horas a 60°C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y los sólidos precipitados se aislaron por filtración, y se lavó con agua y se secó para proporcionar la anilina

con 98% de rendimiento, como un sólido amarillo claro.

La anilina (15,7 mmol) se mezcló con ácido bromhídrico al 40% (14,3 g) y agua (10 ml), y la mezcla de reacción se entibió a 80-90°C para disolver completamente la anilina. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se agregó una solución de nitrito de sodio (23,2 mmol) en agua (5,3 ml) durante un período de 15 minutos. La solución se mantuvo por 40 minutos a 0-5°C y se filtró. Se disolvió bromuro de cobre (I) (18,8 mmol) en ácido bromhídrico al 40% (21 ml) y se enfrió a 0°C. La solución de la sal de diazo se agregó lentamente a la solución de cobre, y la mezcla se mantuvo por 30 minutos a 0-10°C. La mezcla de reacción se calentó a 60°C por 30 minutos, y luego a 100°C por 10 minutos para asegurar la finalización. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio 1 M, agua, ácido clorhídrico 1 N y agua. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el bromuro de nitro con 76% de rendimiento, como un sólido amarillo claro.

Se agregó malonato de dietilo (25,7 mmol) por goteo a una suspensión de hidruro de sodio (25,8 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se entibió a 60°C y se mantuvo por 30 minutos. Se agregó por goteo una solución del bromuro de nitro (11,7 mmol) en dimetilsulfóxido (7 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 5 horas. La solución enfriada se vertió en agua helada, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el diéster en bruto como un aceite. Se combinó el diéster (11,7 mmol), el hidróxido de sodio (35 mmol) y el agua (20 ml), y se calentó a 60°C por 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y la capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 100 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó cuidadosamente en 1 con ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla de reacción se calentó a 60°C por 1 hora. La suspensión se enfrió a 0°C, se recolectaron los sólidos por filtración, y se secó para proporcionar el ácido con 64% de

rendimiento.

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

Se agregó anhídrido acético (6,0 ml) a una suspensión del éster (3,64 mmol) y ácido acético (7,0 ml) a 0°C. Se agregó polvo de cinc (14,6 mmol) en porciones durante 15 minutos, y la mezcla de reacción se mantuvo por 30 minutos a 0°C, y luego por 1,5 horas a temperatura ambiente. Se agregó más polvo de cinc (6,15 mmol), y la reacción se mantuvo por 3 horas. La suspensión se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado. El residuo se particionó 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), se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar la acetamida con 92% de rendimiento como un aceite marrón.

Se agregó anhídrido acético (13,7 mmol), nitrito de isoamilo (13,7 mmol), y acetato de potasio (2,04 mmol) a una solución de la acetamida (3,92 mmol) en cloroformo (20 ml), y la suspensión se calentó a reflujo por 16 horas. La solución se evaporó y se particionó el residuo entre bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y diclorometano (20 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 20 ml), se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el éster de N-acetilindazol en bruto como un aceite marrón.

Se combinó el éster (3,36 mmol), el hidróxido de sodio (10 mmol) y el (5 ml), y la reacción se mantuvo por 24 horas a 60°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se lavó la capa acuosa con diclorometano (3 x 30 ml). Se

ajustó el pH de la capa acuosa en 1 con ácido clorhídrico concentrado, los sólidos precipitados se recolectaron por filtración, se lavó con agua y diclorometano, y se secó para proporcionar el ácido con 26% de rendimiento.

Los siguientes ácidos se prepararon de acuerdo con este método:

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

Procedimiento 19

En el procedimiento 19 se provee un método para la unión entre ésteres benzisotiazol-3-carboxílicos bromados y ésteres indazol-3-carboxílicos bromados, y reactivos de Grignard, para formar ácidos sustituidos con alquilos y heterociclos.

Una solución 0,5 M de reactivo de Grignard (25,0 mmol, 3,7 equivalentes) se diluyó en tetrahidrofurano con tetrahidrofurano (60 ml) y se trató con una solución 0,5 M de cloruro de cinc (25,0 mmol, 3,7 equivalentes) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se agregó el éster bromado (0,30 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,95 mmol, 0,1 equivalentes) a al suspensión. La mezcla de reacción se mantuvo por 1 hora a temperatura ambiente, luego a 65°C por 1 hora. La reacción se fraguó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con diclorometano (3 x). Los extractos se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentró la mezcla hasta secarla. El residuo se purificó por cromatografía, usando un gradiente de 100/0 a 90/10 diclorometano/metanol, para proporcionar la amida sustituida con alquilo o arilo. La amida se disolvió en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano/agua (90/10/20 ml) y se trató con hidróxido de sodio (5,8 g). La mezcla se calentó a reflujo por 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se acidificó a pH < 2 mediante la adición lenta de ácido clorhídrico concentrado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x) y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración de los extractos permitió obtener el ácido con 38% de rendimiento. El ácido se unió a la s biciclobases de acuerdo con el procedimiento A.

Este procedimiento se usó, con ligeras modificaciones, para derivatizar indazol-3-piperidincarboxamidas bromadas con diversos reactivos de Grignard. El

reactivo de Grignard de tiazol está disponible comercialmente. Como alternativa, es posible generar los reactivos de aril-litio y aril-cinc correspondientes de acuerdo con el procedimiento detallado por Reeder, M. R.; et. al. Org. Proc. Res.Devel. 2003,7, 696. Los reactivos de cinc de oxazol, 4-metiltiazol y 5-metiltiazol se prepararon de acuerdo con este procedimiento.

Los siguientes ácidos se prepararon usando este método:

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

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

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

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

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

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

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

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

Procedimiento 20

En el procedimiento 20 se provee un método para la preparación de ácidos de alcoxi indazol a partir de los ésteres de benciloxi indazol correspondientes usando condiciones de alquilación.

Una solución de 5-(benciloxi)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (2,70 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se agregó por goteo a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión de aceite mineral al 60%, 8,1 mmol) en tetrahidrofurano (54,0 ml) a 0°C. La reacción se mantuvo a 0°C por 1 hora. Se agregó cloruro de [β-(trimetilsilil)etoxi]metilo (3,2 mmol), y la mezcla de reacción se mantuvo por 1 hora. La reacción se particionó entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), y la capa orgánica se lavó con solución salina (25 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (de 95/5 a 85/15 de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el indazol protegido con 89% de rendimiento.

Se agregó 5-(benciloxi)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxilato

de etilo (9,38 mmol) a una suspensión de 10% paladio en carbón (249 mg) en etanol (66,7 ml). La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) por 4,0 horas. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar el fenol con 87% de rendimiento, como un sólido blanco.

Se agregó bromuro de ciclopropilmetili (1,19 mmol) y carbonato de potasio (2,38 mmol) a una solución de etil éster de ácido 5-hidroxi-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indazol-3-carboxílico (5,94 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml) La suspensión se calentó a 60°C por 4,0 horas. La reacción se particionó entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), y la capa orgánica se lavó con solución salina (25 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (de 100/0 a 85/15 de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el éster de etilo purificado. El éster se disolvió en etanol (10 ml) y se agregó hidróxido de sodio 5 N (3 ml). La mezcla se dejó reposar durante la noche, se diluyó con agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 3 N. El sólido se recolectó por filtración al vacío para proporcionar el ácido con 72% de rendimiento como un sólido blanco.

Los siguientes ácidos se prepararon usando este método:

Ácido 5-(ciclopropilmetoxi)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-(ciclopentiloxi)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-(ciclopentiloxi)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxílico.

Procedimiento 21

En el procedimiento 21 se provee un método para la preparación de ácidos

de alcoxi indazol a partir de los ésteres de benciloxi indazol correspondientes usando condiciones de Mitsunobu.

Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0,618 mmol) por goteo a una solución de 5-hidroxi-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (0,594 mmol), 1-metil-3-pirrolidinol (0,594 mmol) y trifenilfosfina (0,594 mmol) en tetrahidrofurano (3,6 ml). La reacción se mantuvo por 16 horas y se concentró.

El residuo se purificó por cromatografía (de 100/0 a 90/10 de acetato de etilo/[mezcla 70/30/2 de acetato de etilo/metanol/dimetiletilamina] para proporcionar el producto de éter con 49% de rendimiento. El éster se saponificó para proporcionar el ácido, que se unió a la biciclobase usando el procedimiento C.

Los siguientes ácidos se prepararon usando este método:

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

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

Ácido 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxílico.

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

Procedimiento 22

En el procedimiento 22 se provee un método para la preparación de ácido 1-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxílico a partir del éster de indazol correspondiente.

Se disolvió 1H-indazol-3-carboxilato de etilo (5,50 mmol), ácido 3-tienilborónico (7,50 mmol), acetato de cobre (II) (5,01 mmol), trietilamina (24,7

mmol) y piridina (40,4 mmol) en 1,4-dioxano (39,8 ml). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 16 horas y se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y la capa orgánica se lavó con solución salina (25 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (de 90/10 a 70/30 de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el éster de N-arilindazol con 35% de rendimiento. El éster se saponificó usando condiciones convencionales, y el ácido resultante se usó en el procedimiento A.

Procedimiento 23

En el procedimiento 23 se provee un método para la preparación de ácido 1,8-dihidropirrolo[3,2-g]indazol-3-carboxílico a partir de 6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo.

Se agregó una solución 0,50 M de cloruro de cinc en tetrahidrofurano (11 ml) a una solución 0,50 M de bromuro de (1,3-dioxolan-2-ilmetil)magnesio en tetrahidrofurano (11 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 20 minutos. Se agregó una alícuota (5,5 ml) de la solución de reactivo de cinc a cada uno de los 4 tubos de microondas que contenían 6-bromo-7-nitro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (143 mmol) y bis(tri-t-butilfosfina) de paladio (0) (26 mg, 0,051 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 160°C por 10 minutos.

La reacción se particionó entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), se filtró a través de Celite y se lavó la capa orgánica con solución salina (25 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (de 80/20 a 60/40 de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el producto de dioxolano con 46% de rendimiento.

Se agregó 6-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-7-nitro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (0,657 mmol) a una suspensión de 10% de paladio en carbón (100 mg) en etanol (30 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso por 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar la amina con 94% de rendimiento como un aceite.

Se disolvió 7-amino-6-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (0,371 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno 6 M (5 ml). La mezcla de reacción se mantuvo por 16 horas y se particionó entre agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina (25 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (de 90/10 a 70/30 de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar la pirrolidina con 72% de rendimiento.

Se disolvió 1,8-dihidropirrolo[3,2-g]indazol-3-carboxilato de etilo (0,266 mmol) en etanol (2 ml) y hidróxido de sodio 5,0 M (1,00 ml), y la reacción se mantuvo por 16 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 3 N y se particionó entre agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con solución salina (25 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío para proporcionar el ácido con 41% de rendimiento. El ácido se usó sin una purificación adicional.

Procedimiento 24

En el procedimiento 24 se provee un método para la preparación de ácidos indazol-3-carboxílicos sustituidos con alcoxipirrolidina a partir de los nitro-1H-indazol-3-carboxilatos correspondientes.

Se agregó por goteo cloruro de [β-(trimetilsilil)etoxi]metilo (10,2 mmol) a una suspensión de 5-nitro-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (8,50 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (25,5 mmol) en diclorometano (20,0 ml). La mezcla de reacción heterogénea se mantuvo a temperatura ambiente por 16 horas, luego de lo cual la mezcla de reacción se tornó gradualmente homogénea. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice (aproximadamente 40 g) y se concentró. El residuo se diluyó con etanol (50,0 ml) y se agregó 10% de paladio en carbón (200 mg) bajo un flujo de nitrógeno gaseoso. La reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 4 horas, y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (de 70/30 de 50/50 de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar la anilina con 60% de rendimiento,

como una mezcla 2/1 de los regioisómeros 1 y 2-SEM.

Se combinó 5-amino-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (3,61 mmol) con 1,4-dibromo-2-butanol (3,80 mmol) y carbonato de potasio (3,47 mmol) en fosfato de trietilo (10,0 ml), y la reacción se calentó a 120°C por 2 horas. La mezcla de reacción se cargó en una columna SCX (3 x 10 g) y se lavó con 5 volúmenes de metanol. El producto parcialmente purificado se diluyó posteriormente usando amoníaco 2,0 M en metanol, se combinaron las fracciones de producto y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (de 90/10 a 70/30 de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar la pirrolidina con 55% de rendimiento.

Una solución de 5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxilato de etilo (0,493 mmol) en tetrahidrofurano (20,0 ml) se enfrió a -78°C.

Se agregó por goteo una solución 0,5 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio en tolueno (1,18 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 30 minutos. Se agregó nonafluorobutansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,493 mmol). y la mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente y se mantuvo por 4 horas. La mezcla de reacción se particionó entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml), y la capa orgánica se lavó con solución salina (25 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (de 90/10 a 80/20 hexanos/acetato de etilo) para proporcionar la alcoxipirrolidina con 42% de rendimiento.

El éster (0,172 mmol) se disolvió en etanol (5,0 ml) al entibiarlo ligeramente. Se agregó una solución 5,0 M de hidróxido de sodio (2,00 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), se neutralizó a pH 6-7 con ácido clorhídrico 3,0 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina (25 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el ácido con 89% de rendimiento. El ácido se usó sin una purificación adicional.

Los siguientes ácidos se prepararon con este método:

Ácido 5-[3-(hidroxi)pirrolidin-1-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-[3-(metoxi)pirrolidin-1-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-[3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil-1H-indazol-3-carboxílico.

Procedimiento 25

En el procedimiento 25 se provee un método para la preparación de ácidos indazol-3-carboxílicos sustituidos con aminometilo a partir de los bromuros correspondientes.

Una solución de di-ter-butildicarbonato (188 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregó cuidadosamente a una mezcla de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (62,2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (19,0 mmol) en alcohol ter-butílico (150 ml) y tetrahidrofurano (150 ml) a 60°C. La mezcla se mantuvo a 60°C hasta que cesara la evolución de gas (aproximadamente 4 horas). La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, bicarbonato de sodio y solución salina, se secó (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla 1/1 de hexanos/acetato de etilo (aproximadamente 300 ml) y se filtró a través de un gel de sílice (aproximadamente 40g). El sílice se lavó con más mezcla 1/1 de hexanos/acetato de etilo (500 ml) y se concentraron las fracciones eluidas combinadas.

El residuo se disolvió en metanol (100 ml) y tetrahidrofurano (100 ml), y se trató con hidróxido de sodio 2,0 M (100 ml). La mezcla de reacción se mantuvo por 2 horas a temperatura ambiente y se particionó entre agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con solución salina (50 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se trituró con hexanos para

proporcionar el éster con 80% de rendimiento.

En un recipiente de fondo redondo de 1 cuello se agregó hidruro de sodio (dispersión de aceite mineral al 60%) (6,00 mmol) y tetrahidrofurano (90 ml). Se enfrió la reacción a -78°C, y se agregó una solución de 5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de ter-butilo (4,00 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml). La reacción se calentó a 25°C y se mantuvo por 30 minutos. La reacción se enfrió a -78°C y se agregó ter-butil-litio en pentano (1,7 M, 3,6 ml) por goteo. La reacción se mantuvo a -78°C por 15 minutos, y se agregó N,N-dimetilformamida (20 mmol). La reacción se mantuvo a -78°C por 30 minutos, luego se fraguó con metanol (0,5 ml) y se la dejó entibiar a temperatura ambiente. La reacción se particionó entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), y la capa orgánica se lavó con solución salina (25 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (de 80/20 a 60/40 de hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el benzaldehído con 52% de rendimiento.

Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (4,74 mmol) a una suspensión de 5-formil-1H-indazol-3-carboxilato de ter-butilo (2,03 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (4,74 mmol) en 1,2-dicloroetano (50,0 ml). La mezcla de reacción se mantuvo por 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml) y solución salina (25 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El residuo se cargó en una columna SCX (10 g) y se lavó con 5 volúmenes de metanol. El producto purificado se eluyó posteriormente usando amoníaco 2,0 M en metanol para proporcionar la amina con 86% de rendimiento se disolvió 5-[(dimetilamino)metil]-1H-indazol-3-carboxilato de ter-butilo (1,74 mmol) en ácido trifluoroacético (3,00 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se cargó en una columna SCX (10 g), y se lavó con 5 volúmenes de metanol. El producto purificado se eluyó posteriormente usando amoníaco 2,0 M en metanol para proporcionar el ácido con 90% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ácido 5-[(dimetilamino)metil]-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-[(dietilamino)metil]-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-[(pirrolidin-1-il)metil]-1H-indazol-3-carboxílico.

5-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de ter-butilo.

Procedimiento 26

En el procedimiento 26 se provee un método para la preparación de ácido de 4-metoxiindazol a partir de 4-metoxianilina.

Una solución de 4-metoxianilina (1,63 mol) en ácido acético (244 ml) se trató con anhídrido acético (244 ml) y polvo de cinc (30,8 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 30 minutos. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con agua (200 ml), y el pH de la solución se ajustó en 8 con hidróxido de sodio al 10%. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración, se lavó con agua (1 l) y se secó para proporcionar la acetamida con 94% de rendimiento como un sólido púrpura.

Se agregó ácido nítrico concentrado (210 ml) por goteo a una solución de la acetamida (1,52 mol) en diclorometano (1,5 l) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 1 hora y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua (1,0 l), carbonato de sodio saturado (1,0 l) y agua (1,0 l). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar la nitroacetamida con 83% de rendimiento como un sólido anaranjado.

Una solución de la nitroacetamida (1,27 mol) en agua (1,27 l) se trató con hidróxido de sodio (5,07 mol), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C por 2 horas. Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar la nitroanilina con 85% de rendimiento, como un sólido anaranjado.

Una solución de nitrito de sodio (1,48 mol) en agua (250 ml) se agregó a una solución fría (0-5°C) de la nitroanilina (1,08 mol) en ácido bromhídrico (4,87 mol) (preparada calentando la mezcla de reacción a 90°C por 2 horas). La mezcla

de reacción se mantuvo por 40 minutos y se filtró. El filtrado se agregó por goteo a una solución fría (0-5°C) de bromuro de cobre (I) (1,81 mol) en ácido bromhídrico (640 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 30 minutos. La mezcla de reacción se entibió a 60°C y se mantuvo por 30 minutos. La mezcla de reacción se entibió a reflujo y se mantuvo por 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 l) y se extrajo con diclorometano (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% hidróxido de sodio (1,0 l), agua (2,0 l), ácido clorhídrico al 10% (1,6 l) y agua (2,0 l), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró. El residuo se recristalizó a partir de etanol para proporcionar el bromuro con 50% de rendimiento, como un sólido amarillo.

Se agregó polvo de hierro (1,08 mol) y cloruro de amonio (862 mmol) a una solución del bromuro (216 mmol) en etanol (200 ml) y agua (140 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 1 hora. La suspensión se filtró y se concentró, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de sodio) y se concentró para proporcionar la bromoanilina con 96% de rendimiento como un líquido amarillo.

Una solución de la bromoanilina (208 mmol) en ácido clorhídrico al 50% (40 ml) se agregó a una solución de hidrato de tricloroacetaldehído (312 mmol) y sulfato de sodio (967 mmol) en agua (450 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 1 hora. Se agregó una solución de clorhidrato de hidroxilamina (793 mmol) en agua (240 ml), y se calentó la mezcla de reacción a 60°C por 2 horas. Se decantó la capa acuosa, y el aceite rojo residual, que solidifica al reposar, se purificó por cromatografía (mezcla 6/6/1 de éter de petróleo/diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar la amida de α-oxima con 29% de rendimiento, como un sólido amarillo claro.

La amida de α-oxima (58,6 mmol) se agregó en una porción a ácido sulfúrico al 90% tibio (40°C) (16 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua helada. Los sólidos anaranjados precipitados se recolectaron por

filtración, y se secó. El producto en bruto se purificó por cromatografía (mezcla 15/1 de éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar la isatina con 57% de rendimiento como un sólido amarillo.

La isatina (20. 7 mmol) se mezcló con hidróxido de sodio de 1 M (23 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 30-40°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se trató con una solución de nitrito de sodio (20,7 mmol) en agua (5,1 ml) y se mantuvo por 20 minutos. Esta solución se agregó por goteo a una solución fría (0-5°C) de ácido sulfúrico concentrado (2,24 ml) en agua (43,3 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 0,5 horas. Se agregó por goteo una solución de cloruro de estaño (II) (50,5 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (19,6 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo a 0-5°C por 1 hora. Los sólidos precipitados se aislaron por filtración, y se secó para proporcionar el ácido de indazol como un sólido amarillo (100% en masa).

Se agregó cloruro de acetilo (18 ml) a metanol (180 ml) a 0°C, y la mezcla de reacción se mantuvo por 1 hora. Se agregó ácido de indazol (21,8 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo por 3 horas. La solución se concentró hasta secarla, se suspendió el residuo en agua y se ajustó el pH en 7 con bicarbonato de sodio saturado. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía (mezcla 2/1 de éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar el éster de indazol con 5% de rendimiento (dos pasos) como un sólido amarillo.

El éster de indazol (1,02 mmol) se combinó con 10% paladio en carbón (30 mg) y metanol (20 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso por 30 minutos a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración, y el eluyente se concentró para obtener el éster de indazol desbromado con 24% de rendimiento, como un sólido anaranjado.

Se agregó hidróxido de sodio 1 M (1,5 ml) a una solución del éster de indazol desbromado (0,243 mmol) en metanol (3,0 ml) y se calentó la mezcla de

reacción a 60°C por 3 horas. Se concentró la solución, se ajustó el pH en 1-2 y se recolectaron los sólidos por filtración para proporcionar el ácido de indazol con 100% de rendimiento, como un sólido amarillo.

Procedimiento 27

En el procedimiento 27 se provee un método para la preparación de ácidos y ésteres indazol-3-carboxílicos sustituidos con benciloxilo a partir de los bromuros correspondientes.

Se agregó anhídrido acético (34 ml) y polvo de cinc (4,59 mmol) a una solución de 4-metoxinitrobenceno (230 mmol) en ácido acético glacial (34 ml), y se calentó la mezcla de reacción a reflujo por 0,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (340 ml), y el pH de la solución se ajustó en 8 con hidróxido de sodio al 10%. Los sólidos precipitados se aislaron por filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó para proporcionar la acetamida con 88% de rendimiento.

Se agregó ácido nítrico al 65% (22 ml) por goteo durante 0,5 horas a una solución de la acetamida (200 mmol) en diclorometano (200 ml). La mezcla de reacción se mantuvo por 1 hora a temperatura ambiente y se calentó a reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con agua (200 ml), carbonato de sodio saturado solución (100 ml) y agua (200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar la nitro acetamida con 90% de rendimiento, como un sólido amarillo.

La nitroacetamida (180 mmol) se agregó a hidróxido de sodio 4 M (180 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 2 horas a 60°C. Los sólidos precipitados se aislaron por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar la nitroanilina con 70% de rendimiento, como un sólido rojo.

Una solución de nitrito de sodio (11,8g) en agua (28 ml) se agregó por goteo durante 0,5 horas a una solución de la nitroanilina (125 mmol) en ácido bromhídrico al 40% (110 g) a 10°C. La mezcla de reacción se mantuvo por 40 minutos a 0-10°C y se filtró. El filtrado se agregó por goteo durante 1 hora a una solución púrpura de bromuro de cobre (I) (209 mmol) en ácido bromhídrico (74 ml)

a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar y se mantuvo a temperatura ambiente por 30 minutos, se mantuvo a 60°C por 0,5 horas, y se calentó a reflujo por 1 hora. La mezcla de reacción se particionó entre agua (2,0 l) y diclorometano (600 ml), y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio al 10% (200 ml), agua (600 ml), ácido clorhídrico al 10% (300 ml) y agua (600 ml), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró para proporcionar el nitrobromuro con 83% de rendimiento, como un aceite amarillo.

Una solución de tribromuro de boro (250 mmol) en diclorometano (200 ml) se agregó por goteo durante 1 hora a una solución del nitrobromuro (100 mmol) en diclorometano (250 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente y se mantuvo por 30 horas.

La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se fraguó con agua (300 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (2 x 300 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el nitrofenol con 87% de rendimiento como un sólido cristalino marrón.

Se agregó bromuro de bencilo (131 mmol) y carbonato de potasio (130 mmol) a una solución del nitrofenol (87,0 mmol) en una mezcla 2/1 de acetonitrilo/acetona (840 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 17 horas y se concentró hasta secarla. El residuo se suspendió en acetato de etilo (756 ml), se filtró, y la capa orgánica se lavó con agua (567 ml), ácido clorhídrico 1 M (2 x 567 ml) y solución salina (567 ml).

La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para obtener el éter de bencilo con 78% de rendimiento.

Se agregó malonato de dietilo (890 mmol) por goteo durante 1 hora a una suspensión de hidruro de sodio (520 mmol) en dimetilsulfóxido (100 ml) a 0°C. Se agregó el éter de bencilo (44,0 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100°C por 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con

acetato de etilo (3 x 70 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el producto de adición de dietilmalonato. El producto de adición de dietilmalonato se diluyó con una solución 4 M de hidróxido de sodio (100 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C por 6 horas. La solución se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), y se ajustó el pH de la capa acuosa en 1 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó a 60°C por 1 hora, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el ácido fenilacético con 78% de rendimiento, como un sólido.

El ácido fenilacético (350 mmol) se agregó a una solución recién preparada de ácido clorhídrico etanólico [se agregó cloruro de acetilo (5 ml) a etanol (100 ml)] y se calentó la mezcla de reacción a reflujo por 20 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta secarla, y el residuo se particionó entre bicarbonato de sodio saturado (200 ml) y acetato de etilo (150 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para proporcionar el éster con 77% de rendimiento.

El nitro éster (27,0 mmol) se disolvió en ácido acético (60 ml) y anhídrido acético (44 ml), y se enfrió a 0°C. Se agregó polvo de cinc (153 mmol), y la mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente y se mantuvo por 2 horas. Se agregaron cantidades adicionales de polvo de cinc (2 x 45,9 mmol) durante un período de tiempo de 3 horas. Después de 1 hora, se filtró la mezcla de reacción y se lavó la torta de filtro con etanol (100 ml). Se concentraron los filtrados combinados y se particionó el residuo entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo (50 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio), se filtró, y se concentró para proporcionar la acetamida con 82% de rendimiento.

Se agregó nitrito de isoamilo (47,2g) por goteo durante 30 minutos a una

solución de la acetamida (21,0 mmol) en cloroformo (80 ml) y anhídrido acético (45 ml). Se agregó acetato de potasio sólido (7,13 mmol) en varias porciones, y se calentó la mezcla de reacción a reflujo por 1,5 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 80 ml) y solución salina (80 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar el éster de indazol acetilado con 68% de rendimiento.

El éster de indazol acetilado (15,0 mmol) se suspendió en hidróxido de sodio 2 M (35 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 60°C por 24 horas. El pH de la solución se ajustó en 1-2 con ácido clorhídrico concentrado, se recolectaron los sólidos por filtración y se secó para proporcionar el ácido 6-benciloxi-1H-indazol-3-carboxílico con 28% de rendimiento, como un sólido amarillo.

Se agregó ácido 6-benciloxi-1H-indazol-3-carboxílico (1,85 mmol) a una solución recién preparada de ácido clorhídrico etanólico [preparado a partir de etanol (20 ml) y cloruro de acetilo (5 ml)], se calentó la mezcla de reacción a reflujo por 25 horas y se concentró. El residuo se particionó entre bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y acetato de etilo (20 ml), y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), se secaron las capas orgánicas combinadas (sulfato de magnesio), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (300/1 de diclorometano/metanol) para proporcionar el producto con 36,4% de rendimiento. Como alternativa, el éster puede obtenerse a partir del éster de indazol acetilado, manteniendo el material acetilado en amoníaco 2 M en metanol por 30 minutos.

Los siguientes ácidos se prepararon usando este método:

Ácido 6-benciloxi-1H-indazol-3-carboxílico.

Ácido 5-benciloxi-1H-indazol-3-carboxílico (a partir de 4-benciloxi-2-bromonitrobenceno: Parker, K. A.; Mindt, T. L.Oi-g. Lett. 2002, 4, 4265.).

6-benciloxi-1H-indazol-3-carboxilato de etilo.

5-benciloxi-1H-indazol-3-carboxilato de etilo.

Preparaciones básicas

En los siguientes procedimientos (28-29) se detalla la preparación de las biciclobases que no estaban disponibles comercialmente.

Procedimiento 28

En el procedimiento 28 se provee un método para la preparación de 3-aminoquinuclidinas N-alquiladas a partir de 3-aminoquinuclidina.

Se agregó cloruro de ciclopropancarbonilo (12 mmol) por goteo a una solución de (R)-3-aminoquinuclidina (10 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (30 mmol) en diclorometano (100 ml). La solución resultante se mantuvo a temperatura ambiente por 4 horas y se evaporó hasta secarla. La amida en bruto se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml) y se trató con hidruro de aluminio y litio (66 mmol) en porciones pequeñas. La mezcla de reacción se fraguó con decahidrato de sulfato de sodio, y la pasta resultante se diluyó con tetrahidrofurano y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró, el residuo se diluyó posteriormente con cloruro de hidrógeno metanólico recién preparado (generado mediante la adición por goteo de 3 ml de cloruro de acetilo en 30 ml de metanol) y se mantuvo a temperatura ambiente por 15 minutos. El residuo obtenido mediante la remoción de las fracciones volátiles se recristalizó (2-propanol/metanol) para proporcionar la amina secundaria con 41% de rendimiento como un aceite incoloro.

Las siguientes bases se prepararon usando este método:

Diclorhidrato de (3R)-N-(ciclopropilmetil)quinuclidin-3-amina.

Diclorhidrato de (3S)-N-(ciclopropilmetil)quinuclidin-3-amina.

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

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

Diclorhidrato de (3R)-N-(etil)quinuclidin-3-amina.

Diclorhidrato de (3S)-N-(etil)quinuclidin-3-amina.

Procedimiento 29

En el procedimiento 29 se provee un método para la preparación de diclorhidrato de 1-(1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il)metanamina a partir de

quinuclidinona.

Una solución de isocianuro de p-tolilsulfonilmetilo (50 mmol) en etanol (4 ml) se agregó a una suspensión de quinuclidona (40 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (155 ml) a -5°C. Se agregó ter-butóxido de potasio sólido (130 mmol) en porciones durante 20 minutos.

La mezcla de reacción se mantuvo por 30 minutos a -5°C, luego se dejó entibiar a temperatura ambiente y se mantuvo por otras 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se diluyó con ácido clorhídrico saturado en isopropanol. La mezcla de reacción se filtró y se diluyó con éter. El precipitado resultante se recolectó por filtración para proporcionar el nitrilo con 88% de rendimiento, como un sólido amarillo.

La solución del nitrilo (35 mmol) en metanol (720 ml) se enfrió a 5°C y se trató con ácido clorhídrico concentrado (12 ml) y 10% paladio en carbón (9,6 g). La mezcla de reacción se mantuvo bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso por 4,5 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se disolvió en metanol y se diluyó con éter de etilo. El precipitado resultante se recolectó por filtración para proporcionar el nitrilo con 32% de rendimiento, como un sólido amarillo.

Procedimientos representativos

En los siguientes procedimientos (A-AG) se detalla la preparación de los análogos de biciclobase.

Procedimiento A

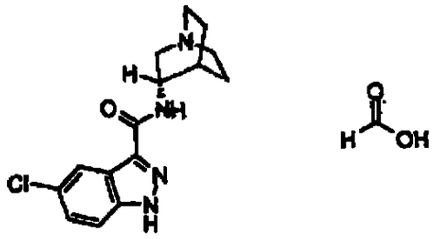
En el procedimiento A se provee un método para la unión entre 3-aminoquinuclidina y ácidos carboxílicos para formar derivados de carboxamida.

A una solución del ácido carboxílico (16,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (65 ml) se agregó HBTU (16,1 mmol), una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina, N,N-diisopropiletilamina (96,6 mmol) y tamices moleculares activados de 4 Å (2,6 g). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura

ambiente por 2 horas bajo nitrógeno, y luego se agregó diclorhidrato de 3-aminoquinuclidina (16,1 mmol). Después de 18 horas, se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo oleoso se particionó entre bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml) y diclorometano (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con 9/1diclorometano/metanol (5 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía [mezcla 90/10/1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio o 1/1 a 0/1 de acetato de etilo/(mezcla 70/30/1 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio)] o por HPLC preparativa para proporcionar el producto con 30%-70% de rendimiento.

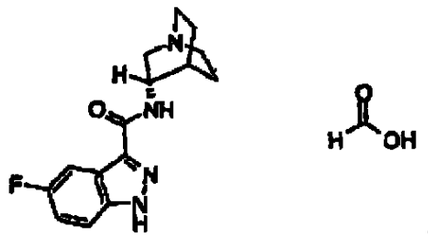
Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 1: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-cloro-1H-indazol-3-carboxamida.



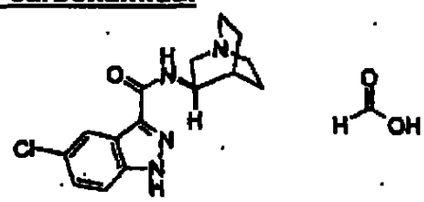
Preparado usando el procedimiento A con 29% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7. 59 (d, J = 8,9, 1H), 7,41 (dd, J = 8,9, 1,9, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,44 (m, 5H), 2,36 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,86 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2,75, m/z 305 (M^++1).

Ejemplo 2: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida.



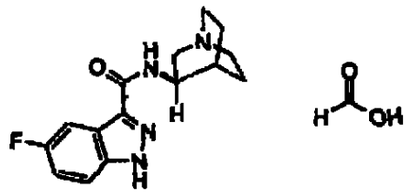
Preparado usando el procedimiento A con 15% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,86, m/z 289 (M^++1).

Ejemplo 3: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida.



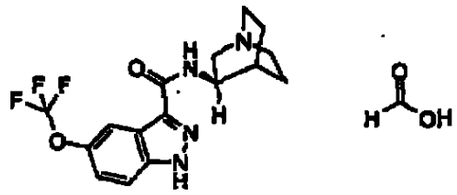
Preparado usando el procedimiento A con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,76, m/z 305 (M^++1).

Ejemplo 4: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-flu ro-1H-indazol-3-carboxamida.



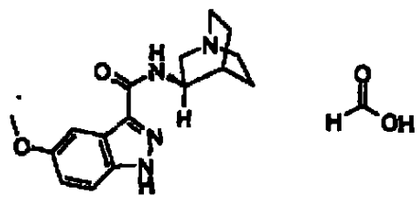
Preparado usando el procedimiento A con 27% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,53, m/z 289 (M^++1).

Ejemplo 5: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



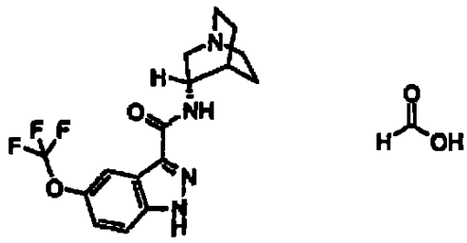
Preparado usando el procedimiento A con 32% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,15, m/z 355 (M^++1).

Ejemplo 6: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



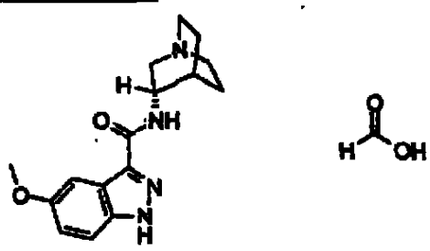
Preparado usando el procedimiento A con 38% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,53, m/z 301 (M^++1).

Ejemplo 7: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



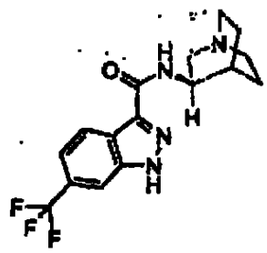
Preparado usando el procedimiento A con 27% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,13, m/z 355 (M^++1).

Ejemplo 8: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



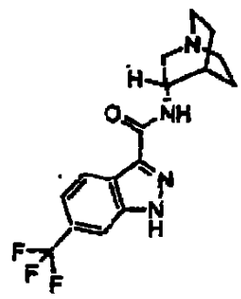
Preparado usando el procedimiento A con 34% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,53, m/z 301 (M^++1).

Ejemplo 9: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxamida.



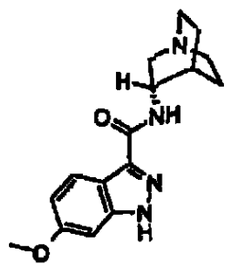
Preparado usando el procedimiento A con 43% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,06, m/z 339 (M^++1).

Ejemplo 10: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento A con 45% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,06, m/z 339 (M^++1).

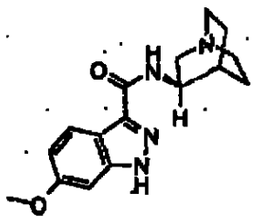
Ejemplo 11: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-1H-indaz l-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento A con 63% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,53, m/z 301 (M^++1).

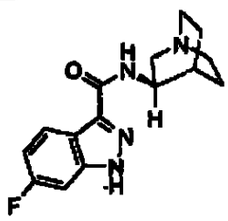
Ejemplo 12: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.

450
451



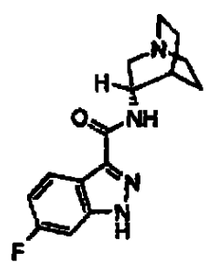
Preparado usando el procedimiento A con 57% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,53, m/z 301 (M^++1).

Ejemplo 13: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-fluoro-1H-indaz l-3-carboxamida.



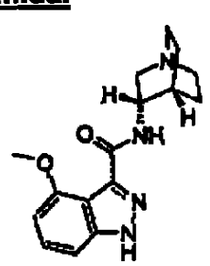
Preparado usando el procedimiento A con 62% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,53, m/z 289 (M^++1).

Ejemplo 14: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-fluoro-1H-indaz l-3-carboxamida.



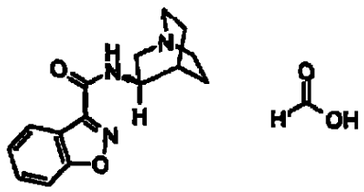
Preparado usando el procedimiento A con 62% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,53, m/z 289 (M^++1).

Ejemplo 15: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



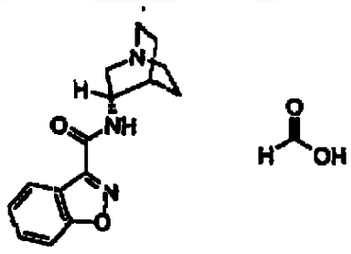
Preparado usando el procedimiento A con 14% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,50, m/z 301 (M^++1).

Ejemplo 16: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida.



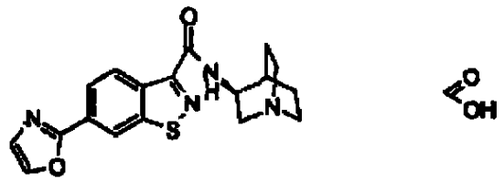
Preparado usando el procedimiento A con 20% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,09, m/z 272 (M^++1).

Ejemplo 17: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida.



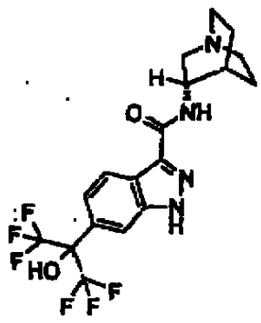
Preparado usando el procedimiento A con 20% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,12, m/z 272 (M^++1).

Ejemplo 18: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



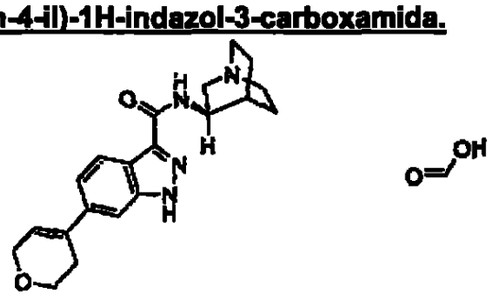
Preparado usando el procedimiento A con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,40, m/z 355 (M^++1).

Ejemplo 19: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida.



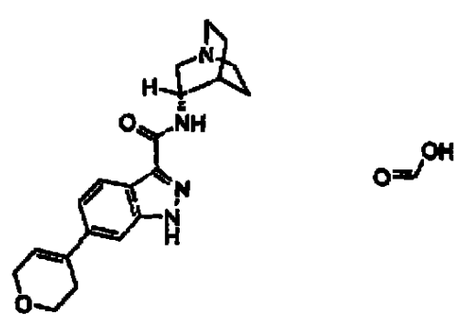
Preparado usando el procedimiento A con 9% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,94, m/z 437 (M^++1).

Ejemplo 20: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento A con 24% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,62, m/z 353 (M^++1).

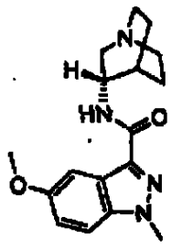
Ejemplo 21: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento A con 23% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,50, m/z 353 (M^++1).

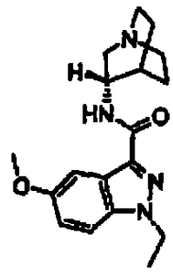
Ejemplo 22: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-

carboxamida.



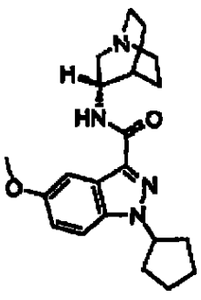
Preparado usando el procedimiento A con 40% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,03, m/z 315 (M^++1).

Ejemplo 23: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1-etil-1H-indazol-3-carboxamida.



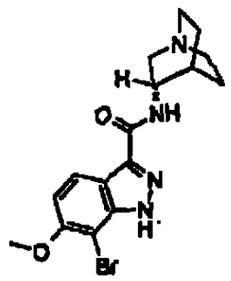
Preparado usando el procedimiento A con 63% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,26, m/z 329 (M^++1).

Ejemplo 24: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1-ciclopentil-1H-ndazol-3-carboxamida.



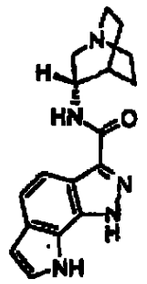
Preparado usando el procedimiento A con 87% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,45, m/z 369 (M^++1).

Ejemplo 25: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-bromo-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



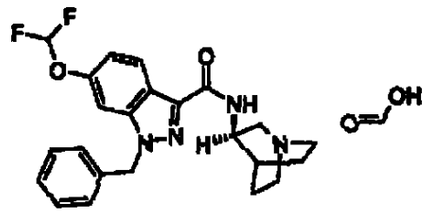
Preparado usando el procedimiento A con 12% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,36, m/z 379/381 (M^++1).

Ejemplo 26: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,8-dihidropirrolo [3,2-g]indazol-3-carboxamida.



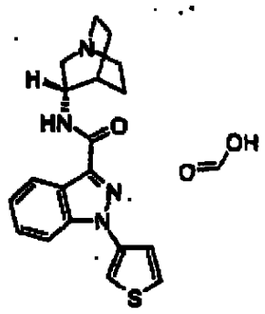
Preparado usando el procedimiento A con 35% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,20, m/z 310 (M^++1).

Ejemplo 27: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-bencil-6-(difluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



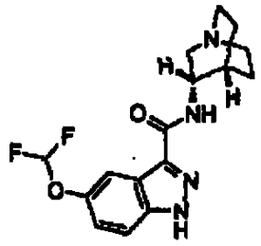
Preparado usando el procedimiento A con 18% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,27, m/z 427 (M^++1).

Ejemplo 28: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida.



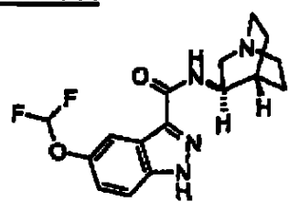
Preparado usando el procedimiento A con 16% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,10, m/z 353 (M^++1).

Ejemplo 29: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(difluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



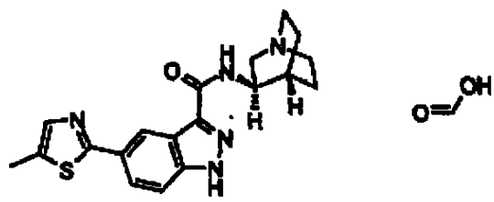
Preparado usando el procedimiento A con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,41, m/z 337 (M^++1).

Ejemplo 30: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(difluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



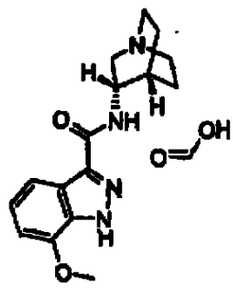
Preparado usando el procedimiento A con 16% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,27, m/z 337 (M^++1).

Ejemplo 31: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



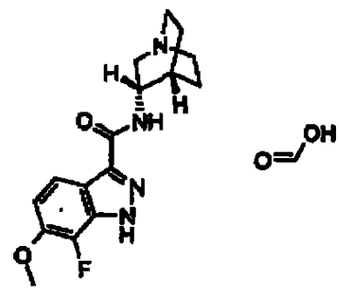
Preparado usando el procedimiento A con 5,3% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,93, m/z 368 (M^++1).

Ejemplo 32: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-metoxi-1H-indazol-3-arboxamida.



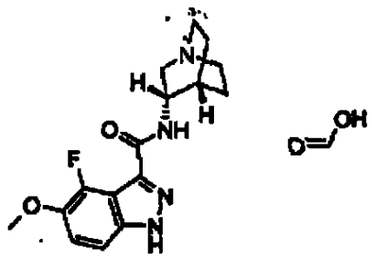
Preparado usando el procedimiento A con 12% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,43, m/z 301 (M^++1).

Ejemplo 33: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-fluoro-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



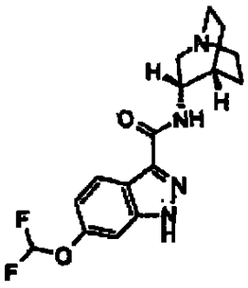
Preparado usando el procedimiento A con 20% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 268,00, m/z 319 (M^++1).

Ejemplo 34: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-fluoro-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



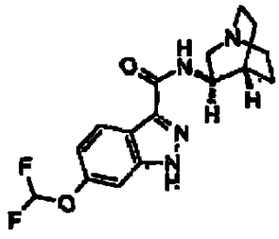
Preparado usando el procedimiento A con 29% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,40, m/z 319 (M^++1).

Ejemplo 35: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(difluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



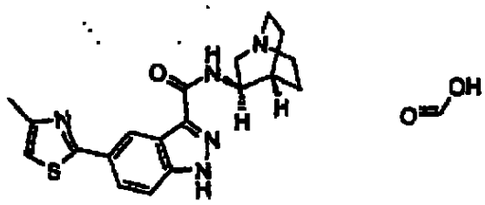
Preparado usando el procedimiento A con 34% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,71, m/z 337 (M^++1).

Ejemplo 36: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(difluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



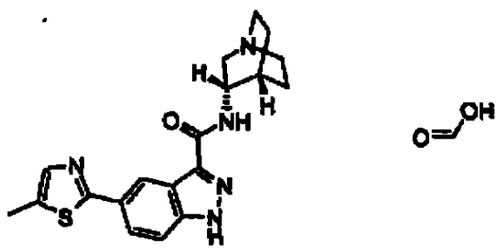
Preparado usando el procedimiento A con 22% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,72, m/z 337 (M^++1).

Ejemplo 37: formihidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



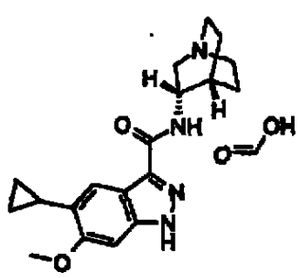
Preparado usando el procedimiento A con 24% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,34, m/z 368 (M^++1).

Ejemplo 38: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



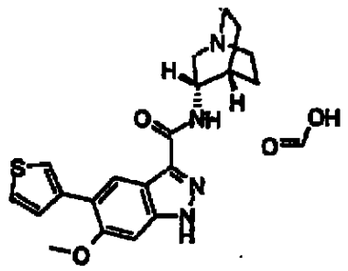
Preparedusando Procedimiento A con 21% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,50, m/z 368 (M^++1).

Ejemplo 39: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciclopropil-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



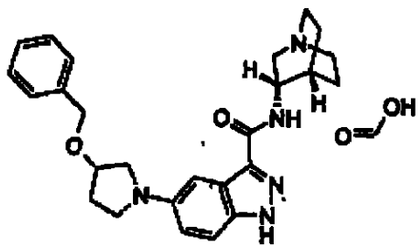
Preparado usando el procedimiento A con 10% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,66, m/z 341 (M^++1).

Ejemplo 40: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-5-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida.



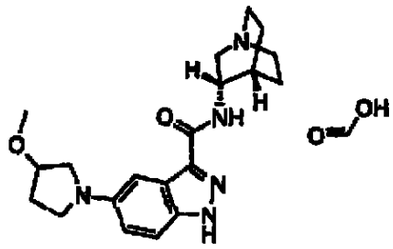
Preparado usando el procedimiento A con 13% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,10, m/z 383 (M^++1).

Ejemplo 41: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida.



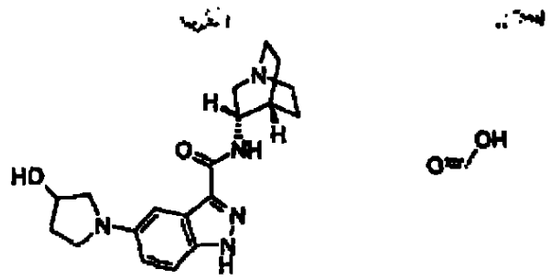
Preparado usando el procedimiento A con 4% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,26, m/z 446 (M^++1).

Ejemplo 42: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(metiloxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida.



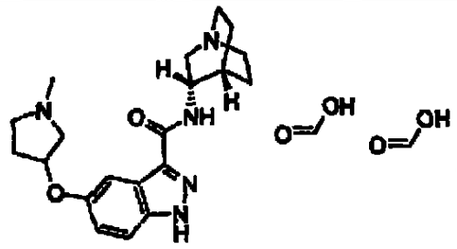
Preparado usando el procedimiento A con 46% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,39, m/z 370 (M^++1).

Ejemplo 43: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(hidroxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida.



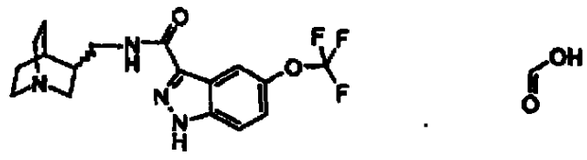
Preparado usando el procedimiento A con 13% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,39, m/z 356 (M^++1).

Ejemplo 44: diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-carboxamida.



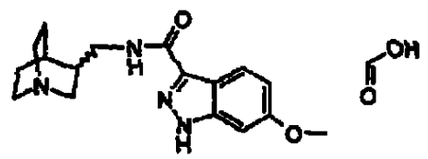
Preparado usando el procedimiento A con 40% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,89, m/z 370 (M^++1).

Ejemplo 45: formhidrato de N-(1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilmetil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



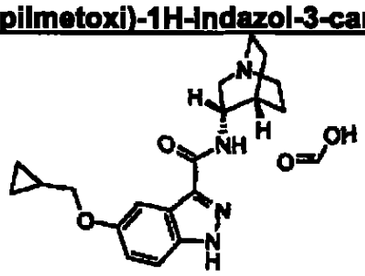
Preparado usando el procedimiento A con 25% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,15, m/z 369 (M^++1).

Ejemplo 46: formhidrato de N-(1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilmetil)-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



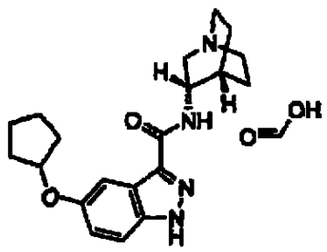
Preparado usando el procedimiento A con 25% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,80, m/z 315 (M^++1).

Ejemplo 47: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(ciclopropilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



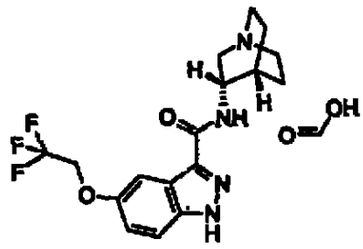
Preparado usando el procedimiento A con 37% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,66, m/z 341 (M^++1).

Ejemplo 48: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(ciclopentiloxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento A con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,90, m/z 355 (M^++1).

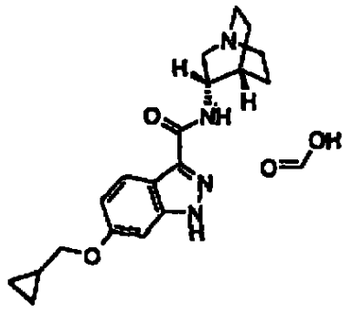
Ejemplo 49: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento A con 40% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,70, m/z 369 (M^++1).

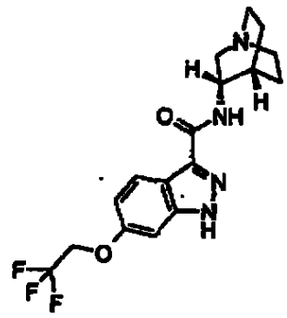
Ejemplo 50: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-

(ciclopropilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



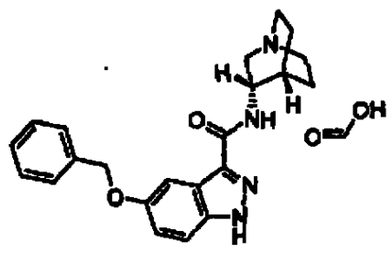
Preparado usando el procedimiento A con 36% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,59, m/z 341 (M^++1).

Ejemplo 51: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento A con 78% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,75, m/z 369 (M^++1).

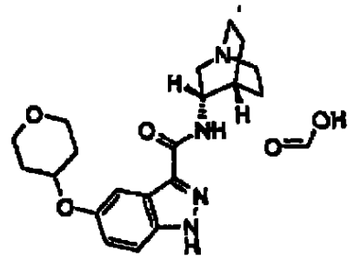
Ejemplo 52: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(benciloxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento A con 33% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,09, m/z 377 (M^++1).

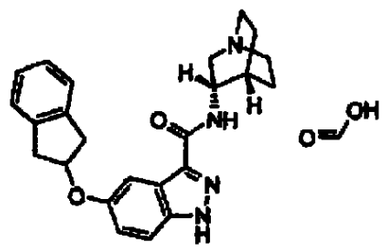
Ejemplo 53: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(tetrahidro-

2H-piran-4-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



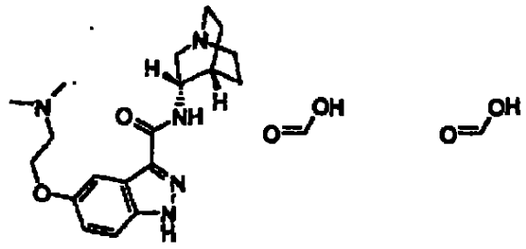
Preparado usando el procedimiento A con 67% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,79, m/z 371 (M^++1).

Ejemplo 54: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



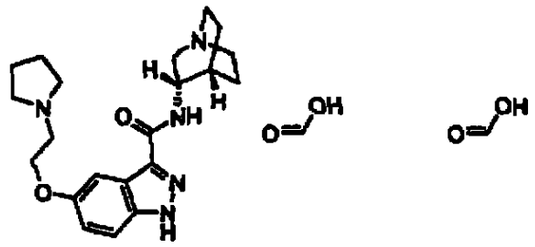
Preparado usando el procedimiento A con 37% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,26, m/z 403 (M^++1).

Ejemplo 55: diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[2-(dimetilamino)etoxi]-1H-indazol-3-carboxamida.



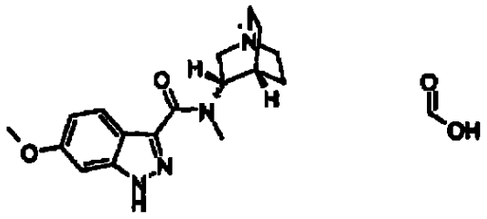
Preparado usando el procedimiento A con 24% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,90, m/z 358 (M^++1).

Ejemplo 56: diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento A con 49% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 1,88, m/z 384 (M^++1).

Ejemplo 57: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento A con 12% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 2,52, m/z 315 (M^++1).

Procedimiento B

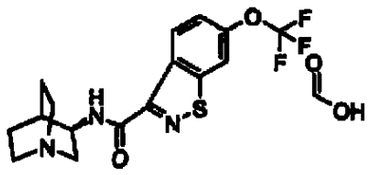
En el procedimiento B se provee un método para la unión entre 3-aminoquinuclidina y ácidos benzisotiazol carboxílicos para formar derivados de carboxamida.

A una solución de ácido 6-metoxibenzisotiazol-3-carboxílico (61 mg, 0,30 mmol) en una mezcla 5/1 de tetrahidrofurano/N,N-dimetilformamida (12 ml) se agregó diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,1 mmol) y diclorhidrato de 3-(R)-aminoquinuclidina (115 mg, 0,6 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C, y se agregó HATU (115 mg, 0,3 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. La mezcla se particionó entre una solución saturada acuosa de carbonato de potasio y una mezcla 95/5 de diclorometano/metanol. La capa acuosa se extrajo con 95/5 diclorometano/metanol (2 x), se levaron las capas orgánicas combinadas con solución salina, y se secó sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purificó

por cromatografía (mezcla 90/10/1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio) o por HPLC preparativa para proporcionar la amida con 75% de rendimiento, como un aceite incoloro.

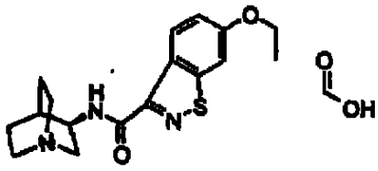
Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 58: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



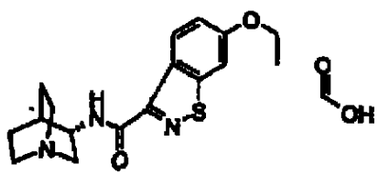
Preparado usando el procedimiento B con 17% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,85 (d, J = 9,0, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,0, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,53-3,30 (m, 5H), 2,40 (m, 1H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 4,58, m/z 372 (M^++1).

Ejemplo 59: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



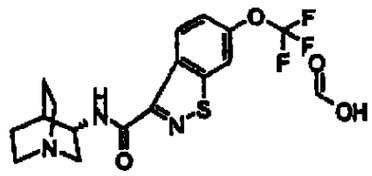
Preparado usando el procedimiento B con 37% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,42, m/z 332 (M^++1).

Ejemplo 60: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



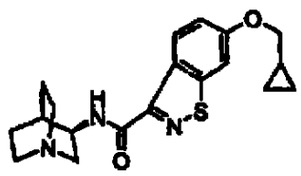
Preparado usando el procedimiento B con 12% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,31, m/z 332 (M^++1).

Ejemplo 61: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



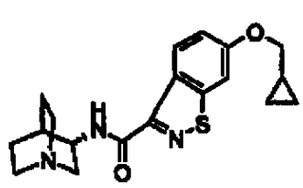
Preparado usando el procedimiento B con 41% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,62, m/z 372 (M^++1).

Ejemplo 62: N[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento B con 36% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,34, m/z 358 (M^++1).

Ejemplo 63: N-[(3,S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento B con 53% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,33, m/z 358 (M^++1).

Procedimiento C

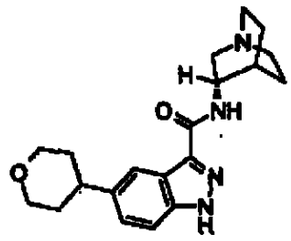
En el procedimiento C se provee un método para la unión entre 3-aminoquinuclidina y ácidos carboxílicos para formar derivados de carboxamida.

A una solución del ácido carboxílico (4,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (14 ml) se agregó N,N-diisopropiletilamina (19 mmol) y diclorhidrato de 3-aminoquinuclidina (4,29 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura

ambiente por 30 minutos bajo nitrógeno, y luego se agregó HATU (4,76 mol). Después de 18 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite (lavado con metanol) y se dividió igualmente entre 3 columnas SCX. Las columnas se lavaron con metanol (100 ml cada una), los componentes básicos se eluyeron con amoníaco 2 M en metanol (100 ml cada uno), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía [de 1/1 a 0/1 de acetato de etilo/(mezcla 70/30/1 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio)] o por HPLC preparativa para proporcionar el producto con 15%-50% de rendimiento.

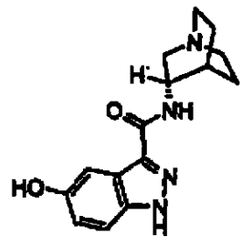
Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 64: N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento C con 22% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,4, 1H), 7,38 (d, J = 8,4, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,0-2,8 (m, 5H), 2,11 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,0-1,7 (m, 6H), 1,62 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 3,44, m/z 355 (M^++1).

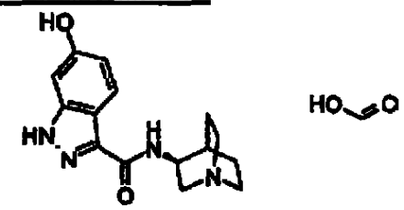
Ejemplo 65: N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(hidroxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento C o el procedimiento AA. ^{1}H NMR (400 MHz, Me_2SO-d_6) δ 13,30 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,6, 1H), 7,43 (m, 1H),

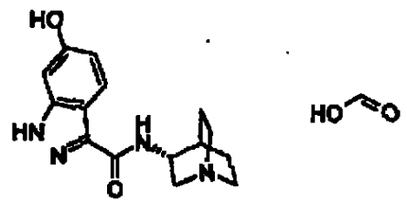
6,94 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,72 (m, 4H), 1,89 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1;33 (m, 1H); LC/MS (EI) m/z 288 (M^++1).

Ejemplo 66: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida.



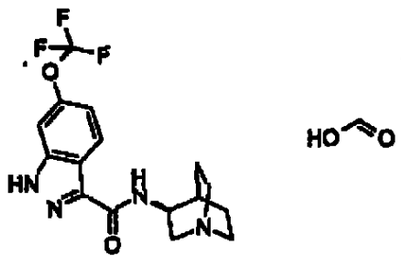
Preparado usando el procedimiento C o el procedimiento AA con 11% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,35, m/z 288 (M^++1).

Ejemplo 67: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento C o el procedimiento AA con 11% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,37, m/z 287 (M^++1).

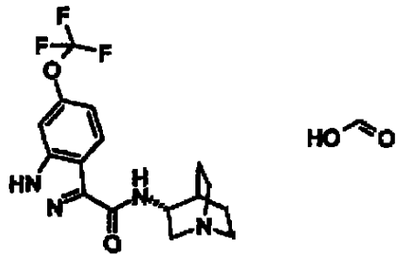
Ejemplo 68: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento C con 17% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,85, m/z 355 (M^++1).

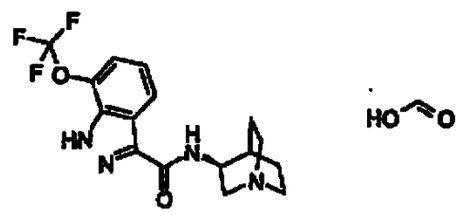
Ejemplo 69: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-

(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



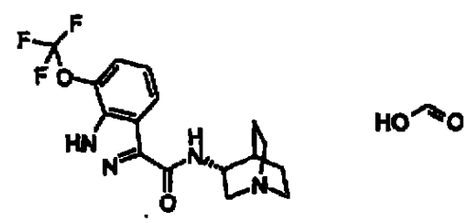
Preparado usando el procedimiento C con 14% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,84, m/z 355 (M^++1).

Ejemplo 70: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



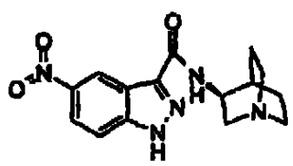
Preparado usando el procedimiento C con 41% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,71, m/z 355 (M^++1).

Ejemplo 71: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



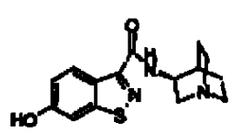
Preparado usando el procedimiento C con 41% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,73, m/z 355 (M^++1).

Ejemplo 72: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(nitro)-1H-indazol-3-carboxamida.



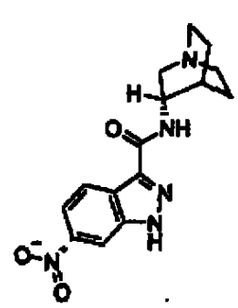
Preparado usando el procedimiento C con 73% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,43, m/z 316 (M^++1).

Ejemplo 73: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(hidroxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



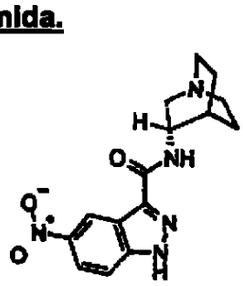
Preparado usando el procedimiento C o el procedimiento AA con 70% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,75, m/z 304 (M^++1).

Ejemplo 74: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-nitro-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento C con 18% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,42, m/z 316 (M^++1).

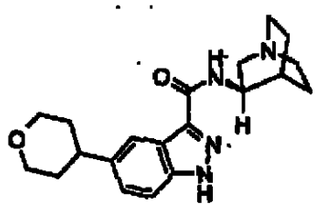
Ejemplo 75: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento C con 31% de rendimiento. LC/MS (EI)

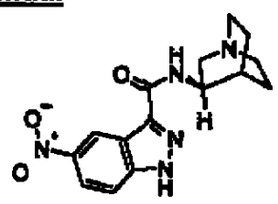
t_R 3,18, m/z 316 (M^++1).

Ejemplo 76: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



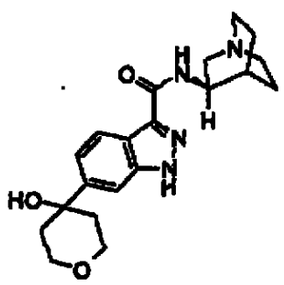
Preparado usando el procedimiento C con 23% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,33, m/z 355 (M^++1).

Ejemplo 77: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(nitro)-1H-indazol-3-carboxamida.



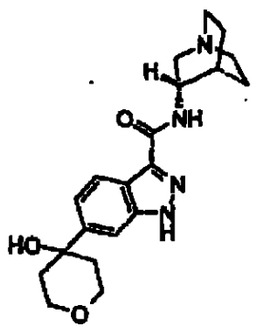
Preparado usando el procedimiento C con 28% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,43, m/z 316 (M^++1).

Ejemplo 78: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



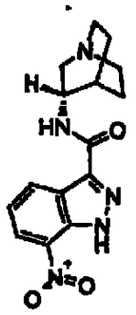
Preparado usando el procedimiento C con 20% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,39, m/z 371 (M^++1).

Ejemplo 79: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



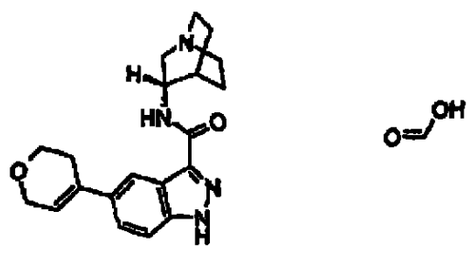
Preparado usando el procedimiento C con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,39, m/z 371 (M^++1).

Ejemplo 80: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2] oct-3-il]-7-(nitro)-1H-indazol-3-carboxamida.



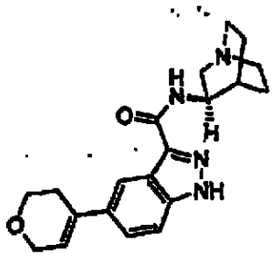
Preparado usando el procedimiento C con 17% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,99, m/z 316 (M^++1).

Ejemplo 81: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



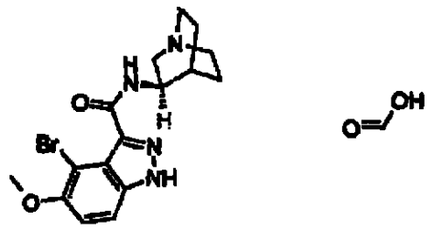
Preparado usando el procedimiento C con 15% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,20, m/z 353 (M^++1).

Ejemplo 82: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



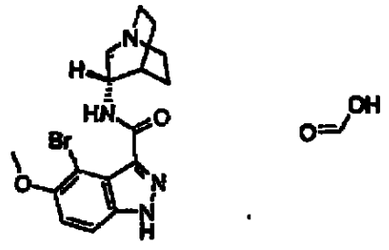
Preparado usando el procedimiento C con 21% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 3,90, m/z 353 (M^++1).

Ejemplo 83: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-brom -5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



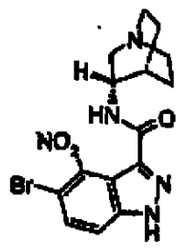
Preparado usando el procedimiento C con 26% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 2,54, m/z 381/383 (M^++1).

Ejemplo 84: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-bromo-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



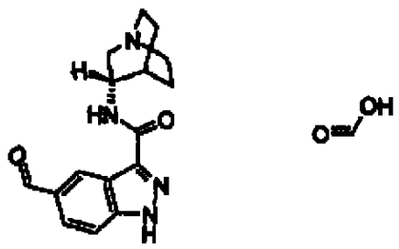
Preparado usando el procedimiento C con 12% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 2,54, m/z 381/383 (M^++1).

Ejemplo 85: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-4-nitro-1H-indaz l-3-carboxamida.



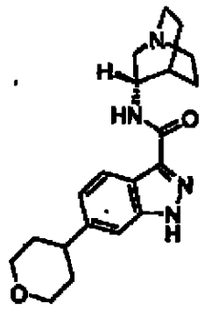
Preparado usando el procedimiento C con 25% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,73, m/z 394/396 (M^++1).

Ejemplo 86: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(formil)-1H-indazol-3-carboxamida.



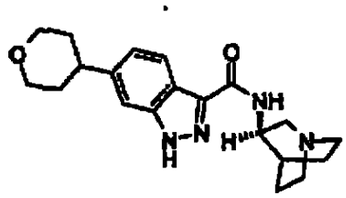
Preparado usando el procedimiento C con 51% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,35, m/z 299 (M^++1).

Ejemplo 87: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



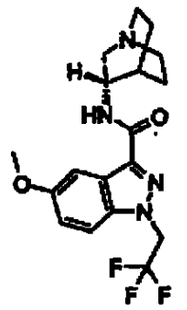
Preparado usando el procedimiento C con 59% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,37, m/z 355 (M^++1).

Ejemplo 88: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



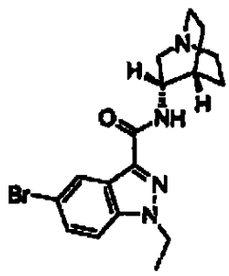
Preparado usando el procedimiento C con 52% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,22, m/z 355 (M^++1).

Ejemplo 89: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida.



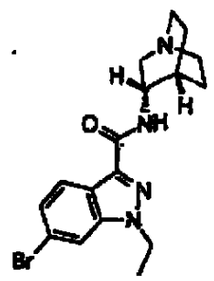
Preparado usando el procedimiento C con 81% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,02, m/z 383 (M^++1).

Ejemplo 90: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-1-(etil)-1H-indaz l-3-carboxamida.



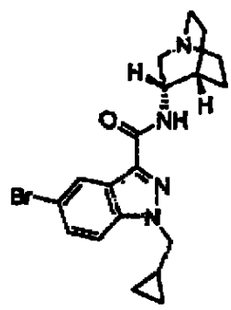
Preparado usando el procedimiento C con 64% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,94, m/z 377/379 (M^++1).

Ejemplo 91: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1-(etil)-1H-indazol-3-carboxamida.



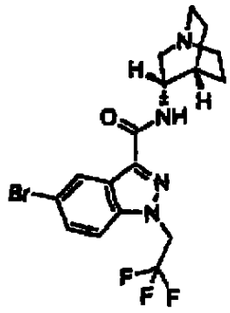
Preparado usando el procedimiento C con 72% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,90, m/z 377/379 (M^++1).

Ejemplo 92: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida.



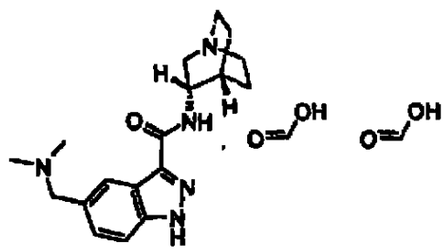
Preparado usando el procedimiento C con 70% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,20, m/z 403/405 (M^++1).

Ejemplo 93: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida.



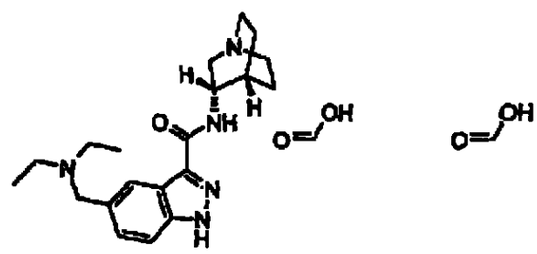
Preparado usando el procedimiento C con 61% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,10, m/z 431/433 (M^++1).

Ejemplo 94: diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(dimetilamino)metil]-1H-indazol-3-carboxamida.



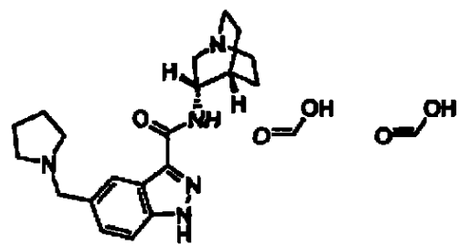
Preparado usando el procedimiento C con 35% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,30, m/z 328 (M^++1).

Ejemplo 95: diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(dietilamino)metil]-1H-indazol-3-carboxamida.



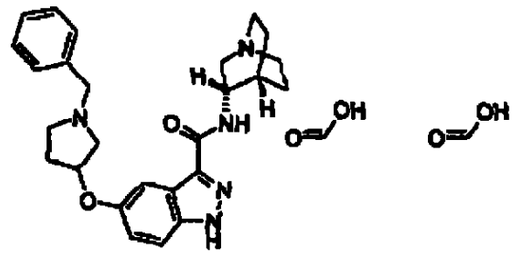
Preparado usando el procedimiento C con 29% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,32, m/z 356 (M^++1).

Ejemplo 96: diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(pirrolidin-1-il)metil]-1H-indazol-3-carboxamida.



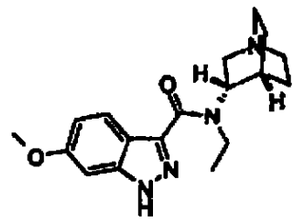
Preparado usando el procedimiento C con 39% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,34, m/z 354 (M^++1).

Ejemplo 97: diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(1-bencilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-carboxamida.



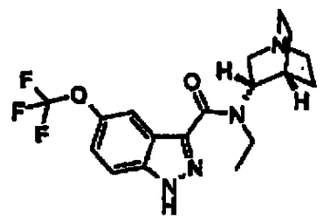
Preparado usando el procedimiento C con 33% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,35, m/z 446 (M^++1).

Ejemplo 98: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-etil-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



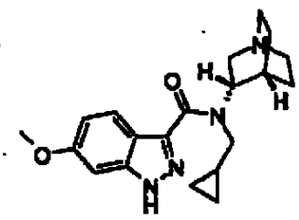
Preparado usando el procedimiento C con 7% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,78, m/z 329 (M^++1).

Ejemplo 99: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-etil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento C con 1% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,83, m/z 383 (M^++1).

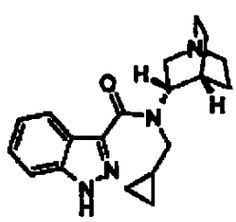
Ejemplo 100: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-ciclopropilmetil-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.





Preparado usando el procedimiento C con 7% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,56, m/z 355 (M^++1).

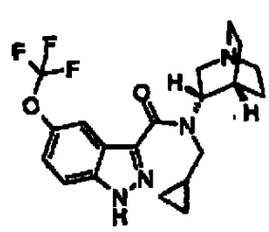
Ejemplo 101: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-ciclopropilmetil-1H-indazol-3-carboxamida.





Preparado usando el procedimiento C con 8% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,42, m/z 325 (M^++1).

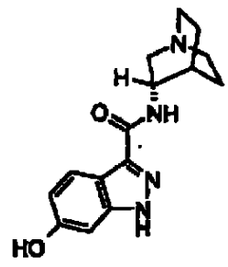
Ejemplo 102: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-ciclopropilmetil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-carboxamida.





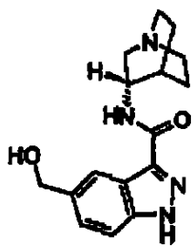
Preparado usando el procedimiento C con 5% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,99, m/z 409 (M^++1).

Ejemplo 103: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(hidroxi)-1H-indaz l-3-carboxamida.



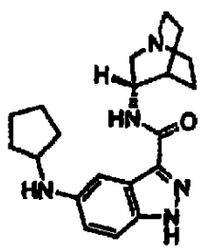
Preparado usando el procedimiento C con 40% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 9,80 [de 95/5 a 5/95 agua (0,1% de ácido fórmico)/acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico)], m/z 287 (M^++1).

Ejemplo 104: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado a partir del ejemplo 86, mediante una reducción con borohidruro de sodio, con 12% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,99, m/z 301 (M^++1).

Ejemplo 105: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(ciclopentilamino)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento C. El ácido se preparó a partir de 5-nitro-1H-indazol-3carboxilato de etilo por reducción, aminación reductiva y saponificación con 46% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,92, m/z 354 (M^++1).

Procedimiento D

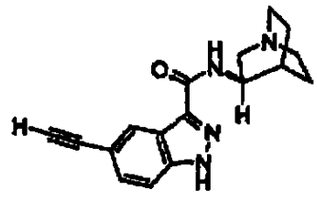
En el procedimiento D se provee un método para la unión entre 3-

aminoquinuclidina y ácidos carboxílicos para formar derivados de carboxamida.

La reacción de unión y purificación se realizó de acuerdo con los procedimientos A y C (indazoles, benzotiazoles), o de acuerdo con el procedimiento B (benzisotiazoles). La base libre se disolvió en metanol (3,5ml/mmol de ácido inicial) y se trató con ácido clorhídrico 1 N en éter (3,5 ml/mmol de ácido inicial). La suspensión resultante se diluyó con éter (7 ml/mmol de ácido inicial) y se mantuvo a temperatura ambiente por 2 horas. Los sólidos se recolectaron por filtración, se lavó con éter y se secó para proporcionar la sal de clorhidrato con 40-60% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

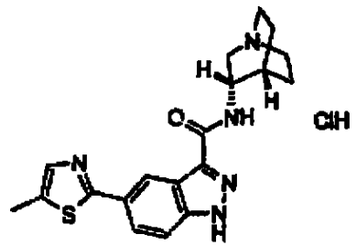
Ejemplo 106: clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida.



ClH

Preparado usando el procedimiento D con 42% de rendimiento. ^{1}H NMR (500 MHz, Me_2SO-d_6) δ 14,02 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,89 (d, J = 7,0, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5, 1H), 7,49 (dd, J = 8. 0,1. 0, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,73 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2,61, m/z 295 (M^++1).

Ejemplo 107: clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.

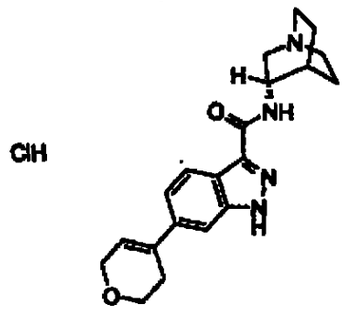


ClH

Preparado usando el procedimiento D con 56% de rendimiento. LC/MS (EI)

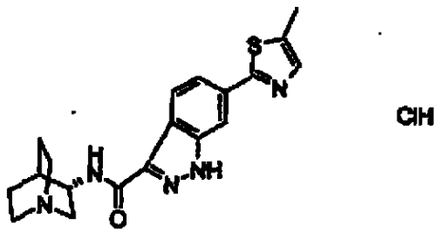
t_R 5,53, m/z 368 (M^++1).

Ejemplo 108: clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



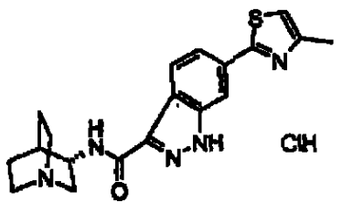
Preparado usando el procedimiento D con 29% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,20, m/z 353 (M^++1).

Ejemplo 109: clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento D. LC/MS (EI) t_R 13,28 [la HPLC analítica se efectuó en columnas YMC ODS-AQ S-5 120 m de 4,6 mm x 250 mm, usando un gradiente de 05/95 a 95/05 de acetonitrilo (0,05% de ácido trifluoroacético)/agua (0,05% de ácido trifluoroacético) durante 35 minutos], m/z 368 (M^++1).

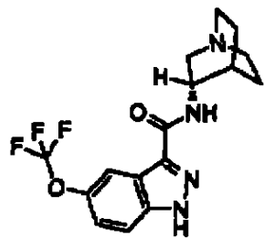
Ejemplo 110: clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento D con 57% de rendimiento. LC/MS (EI)

t_R 14,00, m/z 367 (ES-Neg)(M^+)

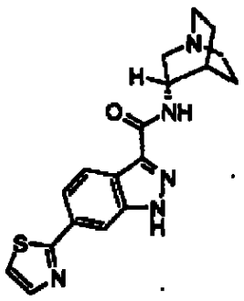
Ejemplo 111: clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.



ClH

Preparado usando el procedimiento D con 60% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,13, m/z 355 (M^++1).

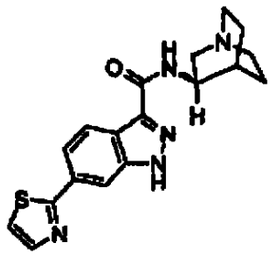
Ejemplo 112: clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



ClH

Preparado usando el procedimiento D con 68% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,58, m/z 354 (M^++1).

Ejemplo 113: clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.

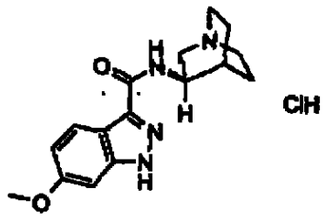


ClH

Preparado usando el procedimiento D con 38% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,58, m/z 354 (M^++1).

Ejemplo 114: clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-1H-

indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento D con 68% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,53, m/z 301 (M^++1).

Procedimiento E

En el procedimiento E se provee un método para la formación de derivados de carboxamida a partir de metil éster de ácido 3-quinuclidincarboxílico.

A una solución de la amina en tolueno se agregó una solución 1,0 M de trimetilaluminio en tolueno (1,1 equivalentes) a 0°C. Después de 30 minutos, se agregaron otros 1,1 equivalentes trimetilaluminio, seguidos por una solución de sal de clorhidrato de metil éster de ácido 3-quinuclidincarboxílico (1,1 equivalentes) en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C por 10 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa fría (0°C) de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con metanol al 5% en cloruro de metileno (2 x 30 ml), se lavaron con solución salina las capas orgánicas combinadas, y se concentró.

El residuo se purificó por HPLC preparativa.

Procedimiento F

En el procedimiento F se provee un método para la reducción de la carboxamida para formar derivados de amina secundaria.

A una solución de la amida (50 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se agregó hidruro de litio y aluminio (4,0 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 4 horas, se enfrió a 0°C y se fraguó cuidadosamente con etanol. La pasta resultante se vertió en agua helada y se extrajo con metanol al 5% en diclorometano (3 x), y se concentraron las capas orgánicas combinadas. El residuo se purificó por HPLC preparativa.

Procedimiento G

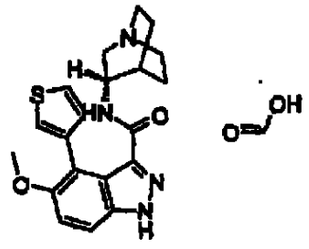
En el procedimiento G se provee un método para la unión entre aminoquinuclidincarboxamidas bromadas y cloradas, y ácidos borónicos para formar derivados sustituidos con arilo.

En un recipiente de reacción de microondas de 5 ml se agregó el bromuro (0,286 mmol), ácido borónico (0,588 mmol), tris(dibencilidenacetona) de dipaladio (0) (0,0289 mmol), tetrafluoroborato de tri-tertbutilfosfina (0,0579 mmol) y carbonato de potasio (0,810 mmol).

El recipiente se evacuó, se rellenó nuevamente con argón gaseoso, y se diluyeron sus contenidos con N,N-dimetilformamida (5,0 ml). El recipiente se selló y se sometió a irradiación a microondas a 200°C por 600 segundos. Los contenidos de la reacción se filtraron a través de Celite (lavado con metanol) y se cargaron en una columna SCX de 5 g. La columna se lavó con metanol (50 ml) y el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto con 15-40% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

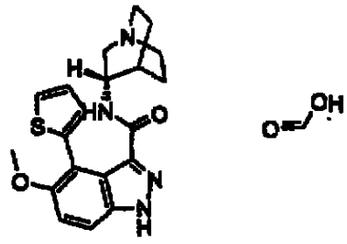
Ejemplo 115: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-4-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento G o C con 37% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,57 (d, J = 9,1, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,39 (d, J = 9,1, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,79 (s,3H), 3,59 (m, 1H), 3,3-3,2 (m, 5H), 2,81 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,79 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 2,60, m/z 383 (M^++1).

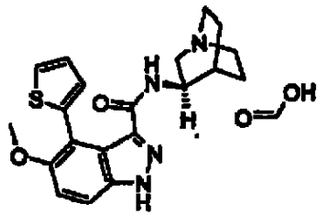
Ejemplo 116: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-4-(2-

tienil)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento G o C con 12% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,62, m/z 383 (M^++1).

Ejemplo 117: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-4-(2-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento G o C con 16% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,37, m/z 383 (M^++1).

Procedimiento H

En el procedimiento H se provee un método para la unión entre 3-aminoquinuclidincarboxamidas bromadas y reactivos de Grignard para formar derivados sustituidos con alquilo.

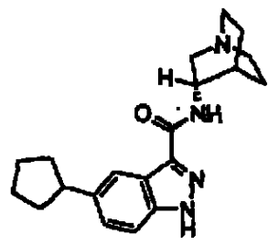
Se cargó un recipiente de reacción de microondas de 5 ml con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,030 mmol, 0,1 equivalentes) y el bromuro (0,30 mmol). El recipiente se evacuó y se rellenó nuevamente con argón gaseoso. En un recipiente de reacción separado, se agregó solución de Grignard (1,2 mmol, 4 equivalentes) a una solución 0,5 M de cloruro de cinc (1,2 mmol, 4 equivalentes) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La suspensión se mantuvo por 30 minutos, y los contenidos completos se transfirieron al recipiente de reacción a través de una cánula. El recipiente se selló y se sometió a una irradiación a microondas a 100°C por 600 segundos, con un tiempo pre-agitación de 60

segundos. La reacción se fraguó con ácido acético (0,5 ml), se diluyó con metanol y se transfirió a una columna SCX. La columna se lavó con metanol (50 ml), el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol (50 ml), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía [90/10/1 diclorometano/metanol/hidróxido de amonio o de 1/1 a 0/1 de acetato de etilo/(mezcla 70/30/1 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio)] o por HPLC preparativa para proporcionar el producto con 20-50% de rendimiento.

El reactivo de Grignard de tiazol está disponible comercialmente. Como alternativa, es posible generarl los reactivos de aril-litio y aril-cinc correspondientes de acuerdo con el procedimiento detallado por Reeder, M. R.; et. al. Org. Proc. Res. Devel, 2003, 7, 696. Los reactivos de cinc de oxazol, 1-metilimidazol, y otros reactivos relacionados, se prepararon de acuerdo con este procedimiento.

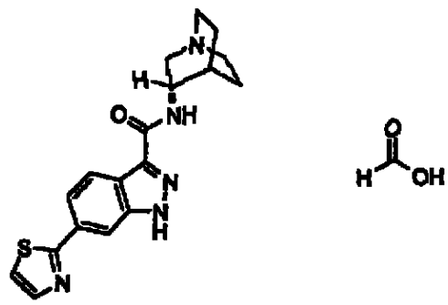
Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 118: N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxamida.



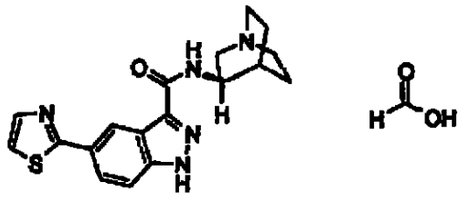
Preparado usando el procedimiento H con 21% de rendimiento. NMR (CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,7, 1H), 7. 36 (d, J = 8,7, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,0-2,8 (m, 4H), 2,2-2,0 (m, 3H), 2,0-1,5 (m, 10H). LC/MS (EI) t_R 5,11, m/z 339 (M^++1).

Ejemplo 119: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



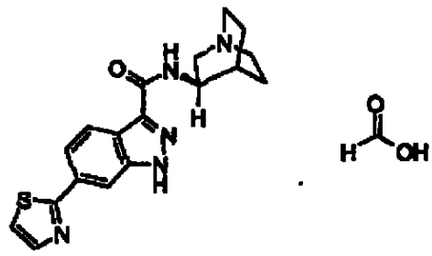
Preparado usando el procedimiento H con 37% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,28, m/z 354 (M^++1).

Ejemplo 120: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



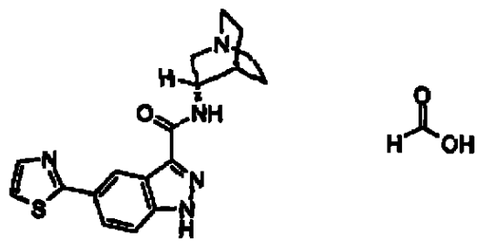
Preparado usando el procedimiento H con 18% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,54, m/z 354 (M^++1).

Ejemplo 121: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



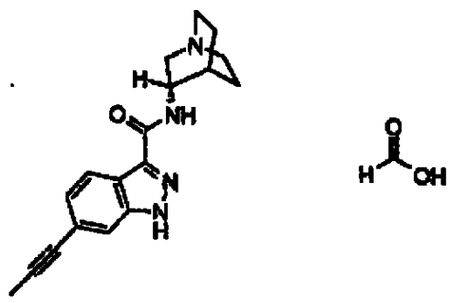
Preparado usando el procedimiento H con 18% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,58, m/z 354 (M^++1).

Ejemplo 122: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-Indazol-3-carboxamida.



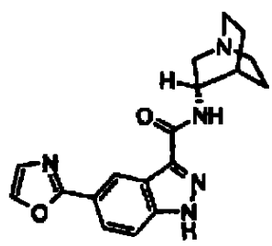
Preparado usando el procedimiento H con 12% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,96, m/z 354 (M^++1).

Ejemplo 123: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(prop-1-yn-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



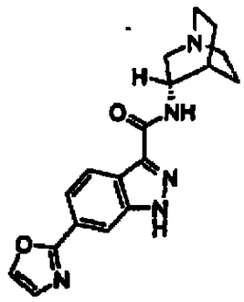
Preparado usando el procedimiento H con 24% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,97, m/z 309 (M^++1).

Ejemplo 124: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



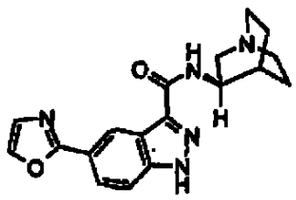
Preparado usando el procedimiento H con 71% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,58, m/z 338 (M^++1).

Ejemplo 125: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



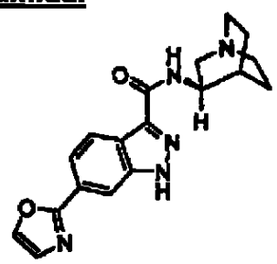
Preparado usando el procedimiento H con 85% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,61, m/z 338 (M^++1).

Ejemplo 126: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



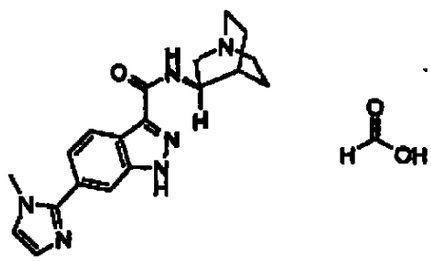
Preparado usando el procedimiento H con 55% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,12, m/z 338 (M^++1).

Ejemplo 127: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indaz l-3-carboxamida.



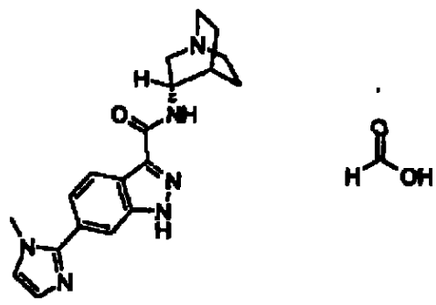
Preparado usando el procedimiento H con 72% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,64, m/z 338 (M^++1).

Ejemplo 128: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



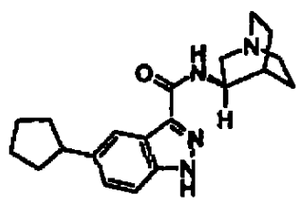
Preparado usando el procedimiento H con 11% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,21, m/z 351 (M^++1).

Ejemplo 129: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



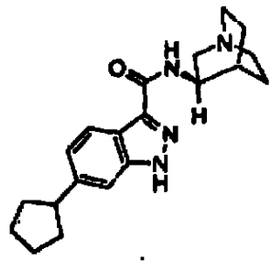
Preparado usando el procedimiento H con 18% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,23, m/z 351 (M^++1).

Ejemplo 130: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxamida.



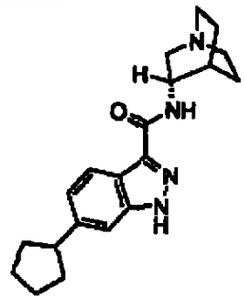
Preparado usando el procedimiento H con 25% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,27, m/z 339 (M^++1).

Ejemplo 131: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxamida.



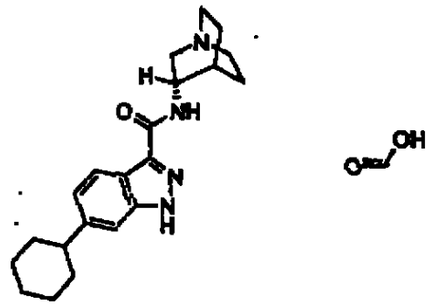
Preparado usando el procedimiento H con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,11, m/z 339 (M^++1).

Ejemplo 132: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxamida.



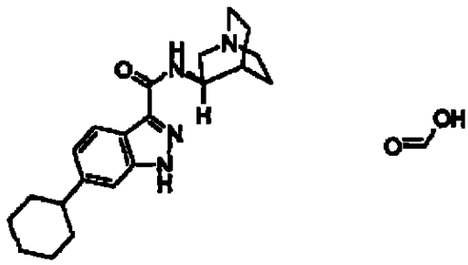
Preparado usando el procedimiento H con 38% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,10, m/z 339 (M^++1).

Ejemplo 133: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida.



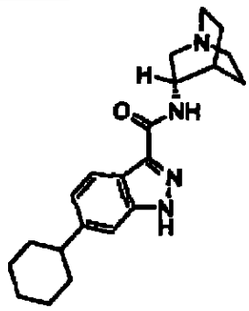
Preparado usando el procedimiento H con 11% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,37, m/z 353 (M^++1).

Ejemplo 134: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida.



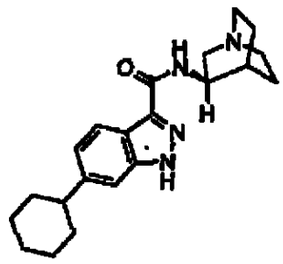
Preparado usando el procedimiento H con 12% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,33, m/z 353 (M^++1).

Ejemplo 135: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida.



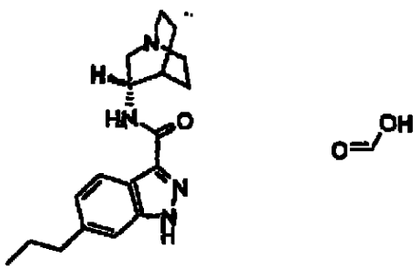
Preparado usando el procedimiento H con 32% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,37, m/z 353 (M^++1).

Ejemplo 136: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida.



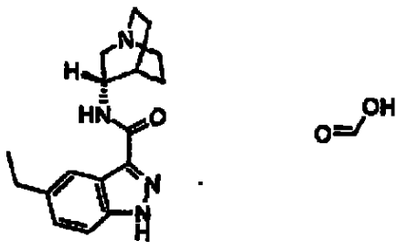
Preparado usando el procedimiento H con 10% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,39, m/z 353 (M^++1).

Ejemplo 137: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(propil)-1H-indazol-3-carboxamida.



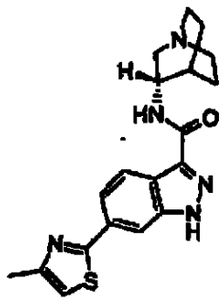
Preparado usando el procedimiento H con 6% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,84, m/z 315 (M^++1).

Ejemplo 138: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(etil)-1H-indazol-3-carboxamida.



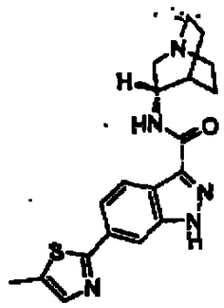
Preparado usando el procedimiento H con 19% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,48, m/z 299 (M^++1).

Ejemplo 139: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



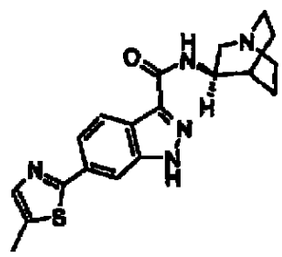
Preparado usando el procedimiento H con 43% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,98, m/z 368 (M^++1).

Ejemplo 140: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



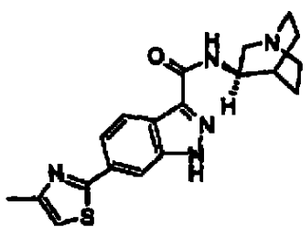
Preparado usando el procedimiento H con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,96, m/z 368 (M^++1).

Ejemplo 141: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



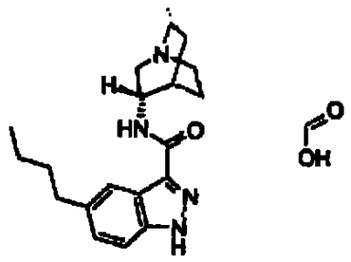
Preparado usando el procedimiento H con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,01, m/z 368 (M^++1).

Ejemplo 142: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



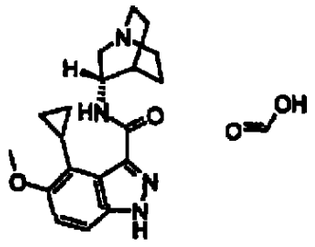
Preparado usando el procedimiento H con 56% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,59, m/z 368 (M^++1).

Ejemplo 143: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(butil)-1H-indazol-3-carboxamida.



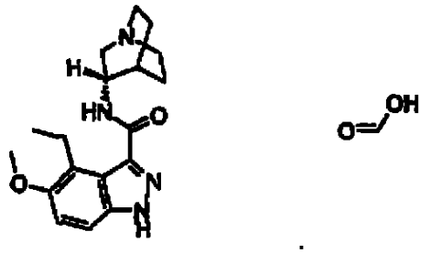
Preparado usando el procedimiento H con 15% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,41, m/z 327 (M^++1).

Ejemplo 144: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-ciclopropil-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



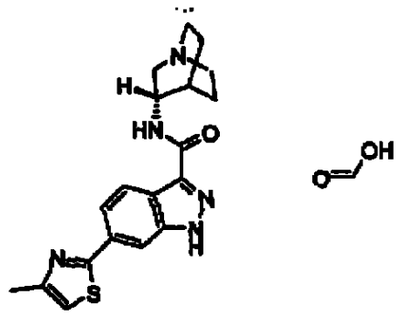
Preparado usando el procedimiento H con 20% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,73, m/z 341 (M^++1).

Ejemplo 145: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-etil-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



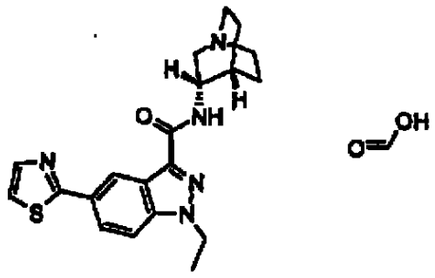
Preparado usando el procedimiento H con 10% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,42, m/z 329 (M^++1).

Ejemplo 146: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



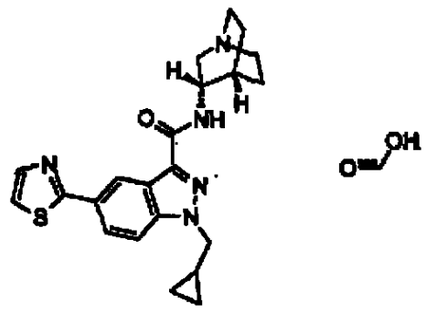
Preparado usando el procedimiento H con 24% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,98, m/z 368 (M^++1).

Ejemplo 147: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



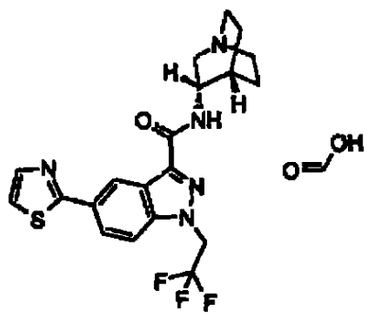
Preparado usando el procedimiento H con 61% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,63, m/z 382 (M^++1).

Ejemplo 148: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-ciclopropilmetil-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



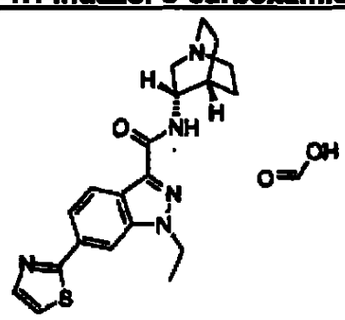
Preparado usando el procedimiento H con 10% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,97, m/z 408 (M^++1).

Ejemplo 149: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



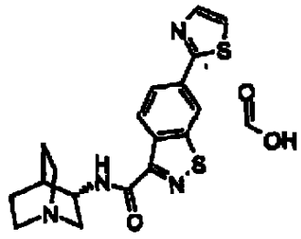
Preparado usando el procedimiento H con 18% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,87, m/z 436 (M^++1).

Ejemplo 150: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento H con 32% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,67, m/z 382 (M^++1).

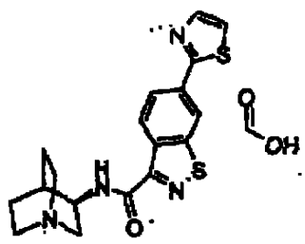
Ejemplo 151: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento H con 16% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,20, m/z 371 (M^++1).

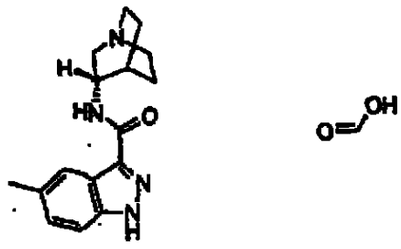
Ejemplo 152: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.

5,00



Preparado usando el procedimiento H con 36% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,16, m/z 371 (M^++1).

Ejemplo 153: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(metil)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento H o C con 13% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,18, m/z 285 (M^++1).

Procedimiento I

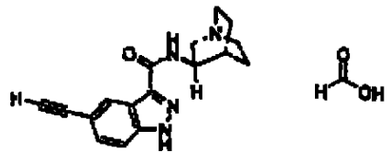
En el procedimiento I se provee un método para la unión entre 3-aminoquinuclidincarboxamidas bromadas y acetilenos para formar derivados sustituidos con alquinilo.

Se cargó un recipiente de reacción de microondas de 5 ml con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,0597 mmol, 0,1 equivalentes), ioduro de cobre (I) (0,0719 mmol, 0,12 equivalentes), trifenilfosfina (0,124 mmol, 0,2 equivalentes) y el bromuro (0,578 mmol). El recipiente se evacuó y se rellenó nuevamente con argón gaseoso. Se agregó el alquino (0,71 mmol, 1,2 equivalentes), dietilamina (3,5 ml) y N,N-dimetilformamida (1,5 ml), se selló el recipiente y se lo sometió a irradiación a microondas a 120°C por 1500 segundos. La reacción se redujo al vacío hasta aproximadamente 1,5 ml y se transfirió a una columna SCX. Se lavó la columna con metanol (50 ml), se eluyó el producto con amoníaco 2 M en metanol (50 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía [de 1/1 a 0/1 de

acetato de etilo/(mezcla 70/30/1 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio)] para proporcionar el sililacetileno con 90-95% de rendimiento. El silano se disolvió en tetrahidrofurano (2,5 ml) y se trató con fluoruro de tetrabutilammonio (0,6ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se mantuvo por 11 horas y se transfirió a una columna SCX. La columna se lavó con metanol (50 ml) y el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol (50 ml), y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto con 40-60% de rendimiento.

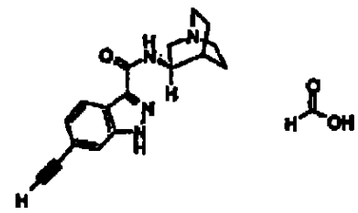
Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 154: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida.



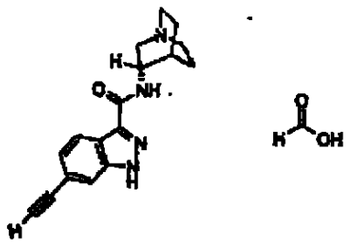
Preparado usando el procedimiento I con 36% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,7, 1H), 7,49 (dd, J = 8,7, 1,4, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,31 (m, 5H), 2,38 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,10 (m, 2H),1. 93 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2,61, m/z 295 (M^++1).

Ejemplo 155: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il)-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida.



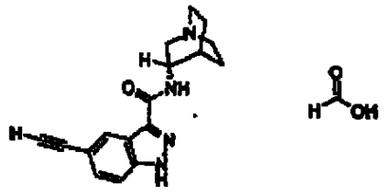
Preparado usando el procedimiento I con 40% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,73, m/z 295 (M^++1).

Ejemplo 156: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida.



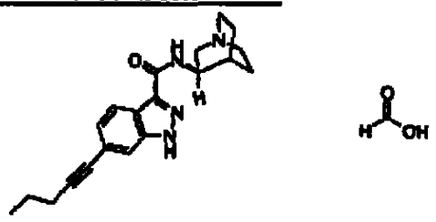
Preparado usando el procedimiento I con 29% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,73, m/z 295 (M^++1).

Ejemplo 157: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida.



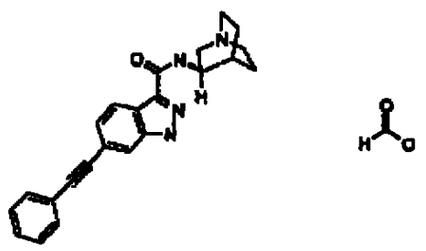
Preparado usando el procedimiento I con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,63, m/z 295 (M^++1).

Ejemplo 158: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(pent-1-yn-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



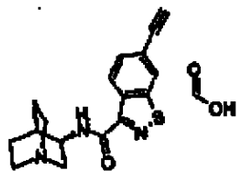
Preparado usando el procedimiento I con 37% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,28, m/z 337 (M^++1).

Ejemplo 159: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(feniletinil)-1H-indazol-3-carboxamida.



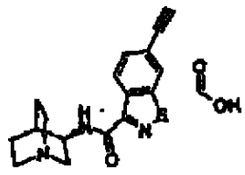
Preparado usando el procedimiento I con 36% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,46, m/z 371 (M^++1).

Ejemplo 160: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento I con 9% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,24, m/z 312 (M^++1).

Ejemplo 161: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento I con 5% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,22, m/z 312 (M^++1).

Procedimiento J

En el procedimiento J se provee un método para la unión entre 3-aminoquinuclidincarboxamidas bromadas y alquenos cíclicos para formar derivados sustituidos con cicloalquenilo.

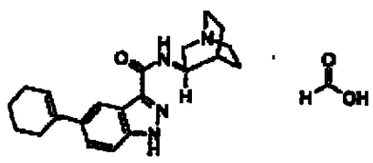
Un recipiente de reacción de microondas de 5 ml se cargó con acetato de paladio (II) (0,012 mmol, 0,04 equivalentes), tri-o-tolilfosfina (0,030 mmol, 0,1 equivalentes) y el bromuro (0,358 mmol).

El recipiente se evacuó y se rellenó nuevamente con argón gaseoso. Se agregó el alqueno (0,30 mmol), diisopropiletilamina (63 µl) y N,N-dimetilformamida (2,8 ml), y el recipiente se selló y se sometió a irradiación a microondas a 220°C por 300 segundos. La reacción se transfirió a una columna SCX, y la columna se lavó con metanol (50 ml). El producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol (50

ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía [de 1/1 a 0/1 de acetato de etilo/(mezcla 70/30/1 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio)], y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el producto con 7-40% de rendimiento.

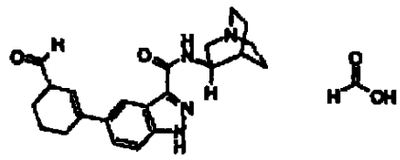
Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 162: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(ciclohex-1-en-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



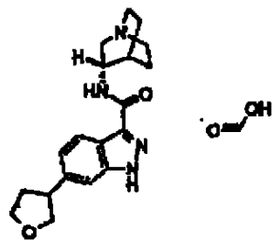
Preparado usando el procedimiento J con 7% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,7, 1H), 7,37 (dd, J = 8,7, 1,6, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,35 (m, 5H), 2,38 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,93 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 5,14, m/z 351 (M^++1).

Ejemplo 163: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-formilciclohex-1-en-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento J con 1% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,91, m/z 379 (M^++1).

Ejemplo 164: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento J, seguido por hidrogenación, con 2%

de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,59, m/z 341 (M^++1).

Procedimiento K

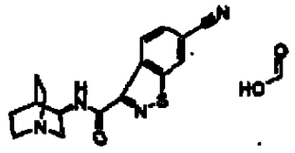
En el procedimiento K se provee un método para la unión entre 3-aminoquinuclidincarboxamidas bromadas y cianuro de níquel (II) para formar derivados sustituidos con ciano.

Un recipiente de reacción de microondas de 5 ml se cargó con cianuro de níquel (II) (3,11 mmol, 5,4 equivalentes) y el bromuro (0,578 mmol). El recipiente se evacuó, se rellenó nuevamente con argón gaseoso y se diluyó con N-metilpirrolidinona (5,0 ml). El recipiente se selló y se sometió a irradiación a microondas a 200°C por 2400 segundos. La reacción se transfirió a una columna SCX, y la columna se lavó con metanol (50 ml). El producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol (50 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto con 10-40% de rendimiento.

Literatura de referencia: Arvella, R. K.; Leadbeater, N. E. J. Org. Chem. 2003, 68, 9122.

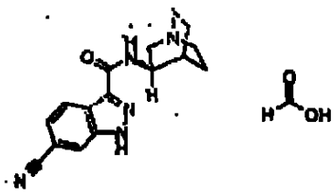
Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 165: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



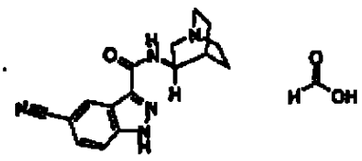
Preparado usando el procedimiento K con 41% de rendimiento. ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 8,94 (d, J = 8,5, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,5, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,53-3,31 (m, 5H), 2,42 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 3,68, m/z 313 (M^++1).

Ejemplo 166: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida.



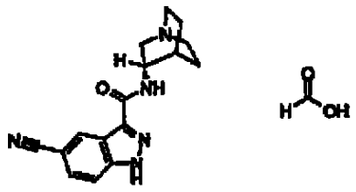
Preparado usando el procedimiento K con 39% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,59, m/z 296 (M^++1).

Ejemplo 167: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida.



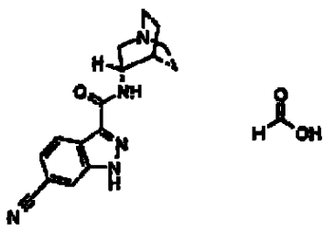
Preparado usando el procedimiento K con 52% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,55, m/z 296 (M^++1).

Ejemplo 168: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida.



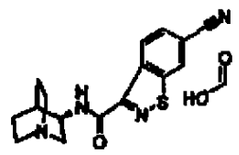
Preparado usando el procedimiento K con 18% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,47, m/z 296 (M^++1).

Ejemplo 169: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-cian -1H-indazol-3-carboxamida.



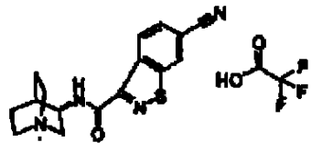
Preparado usando el procedimiento K con 42% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,47, m/z 296 (M^++1).

Ejemplo 170: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



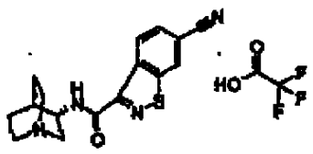
Preparado usando el procedimiento K con 48% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,99, m/z 313 (M^++1).

Ejemplo 171: trifluorhidroacetato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento K con 41% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,68, m/z 313 (M^++1).

Ejemplo 172: trifluorhidroacetato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento K con 48% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,99, m/z 313 (M^++1).

Procedimiento L

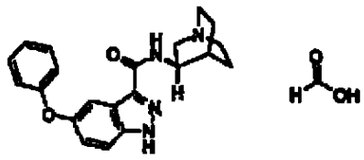
En el procedimiento L se provee un método para la unión entre 3-aminoquinuclidincarboxamidas bromadas y fenoles para formar derivados de éter de biarilo.

Un recipiente de reacción de microondas de 2,5 ml se cargó con triflato de cobre (II) (0,144 mmol, 0,5 equivalentes), carbonato de cesio (0,565 mmol, 2 equivalentes), ácido benzoico (0,402 mmol, 1,4 equivalentes) y el bromuro (0,284 mmol). El recipiente se evacuó y se rellenó nuevamente con argón gaseoso. Se

agregó una solución 0,5 M del fenol en N,N-dimetilformamida (1,2 ml, 0,60 mmol, 2,1 equivalentes) y N,N-dimetilformamida (1,3 ml), se selló el recipiente y se lo sometió a irradiación a microondas a 200°C por 2400 segundos. La mezcla de reacción se transfirió a una columna SCX, y la columna se lavó con metanol (50 ml). El producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol (50 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía [de 1/1 a 0/1 acetato de etilo/(mezcla 70/30/1 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio)], y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para proporcionar el producto con 10-40% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 173: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fenoxi-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento L con 2% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,8, 1H), 7,63 (d, J = 9,0, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 7,5, 2H), 7,23 (dd, J = 9,0. 2,3, 1H), 7,12 (t, J = 7,4, 2H), 7,01 (d, J = 8,8, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,35 (m, 5H), 2,38 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,93 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 5,02, m/z 363 (M^++1).

Procedimiento M

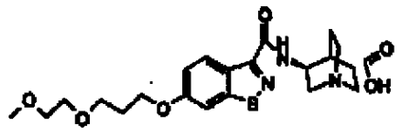
En el procedimiento M se provee un método para la unión entre aminoquinuclidincarboxamidas que contienen anilina o fenol, y agentes alquilantes para formar derivados sustituidos con anilinas secundarias éter.

A una solución de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidroxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida (0,400 mol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se agregó carbonato de potasio (2,00 mol) y bromuro de ciclopropilmetilo (0,47 mmol). La reacción se mantuvo por 16 horas y se eliminó el solvente al vacío. El residuo se extrajo con una mezcla 10/1 de diclorometano/metanol (3 x) y se concentraron los extractos combinados.

El residuo se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de 8 minutos de 95/5 a 20/80 de agua (0,1% de ácido fórmico)/acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico) para proporcionar el producto con 32% de rendimiento.

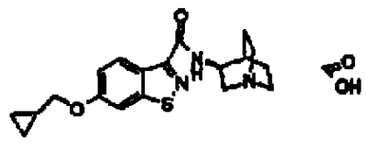
Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

Ejemplo 174: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-yl]-6-[3-(2-metoxietoxi) propoxi]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento M con 30% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,55 (d, J = 9,0, 1H), 8,38 (ancho, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,0, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,95 (t, J = 9,0, 1H), 3,70-3,45 (m,11H), 3,31 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,30 (t, J = 6,0, 2H). LC/MS (EI) t_R 2,88, m/z 420 (M^++1).

Ejemplo 175: formhidrato de N-[(3,S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento M con 32% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,48, m/z 358 (M^++1).

Procedimiento N

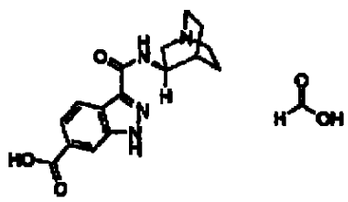
En el procedimiento N se provee un método para la hidrólisis de 3-aminoquinuclidincarboxamidas sustituidas con nitrilo para formar derivados sustituidos con carboxilo.

Un recipiente de reacción de microondas de 2,5 ml se cargó con el nitrilo (0,195 mmol), agua (2,0 ml) e hidróxido de sodio 2 N (0,5 ml). El recipiente se selló y se sometió a irradiación a microondas a 200°C por 1800 segundos. La reacción se acidificó con ácido acético (aproximadamente 1,5 ml) y se transfirió a una

columna SCX. La columna se lavó con metanol (50 ml) y el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol (50 ml), y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto con 5-30% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 176: formhidrato de ácido 3-{[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-6-carboxílico.



Preparado usando el procedimiento N con 3% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8. 25 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,6, 1H), 7,89 (dd, J = 8,6, 1,2, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,37 (m, 5H), 2,39 (m, 1H), 2. 28 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,94 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2,37, m/z 315 (M^++1).

Procedimiento O

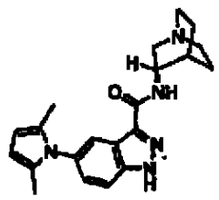
En el procedimiento O se provee un método para la unión entre 3-aminoquinuclidincarboxamidas bromadas y aminas para formar derivados sustituidos con amino.

En un recipiente de reacción de microondas de 5 ml se agregó el bromuro (133 mg, 0,37 mmol), tris(dibencilidenacetona) de dipaladio (0) (34 mg, 0,04 mmol), bicarbonato de cesio (213 mg, 1,1 mmol) y (2'-diciclohexilfosfanilbifenil-2-il)dimetilamina (30 mg, 0,07 mmol). Posteriormente se evacuó el recipiente y se lo rellenó nuevamente con argón gaseoso. La mezcla de sólidos se diluyó posteriormente con la amina (0,7 ml), dioxano (1 ml) y trietilamina (0,5 ml), y se selló el recipiente de reacción. La mezcla de reacción se sometió a irradiación a microondas a 120°C por 1800 segundos. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía (mezcla 90/10/1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio) para proporcionar el producto con 34% de rendimiento, como un aceite incoloro.

511

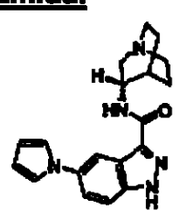
Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 177: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



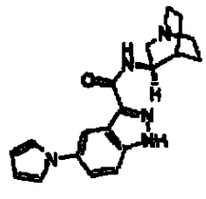
Preparado usando el procedimiento O con 13% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ d 8,09 (dd, J = 1,9, 0,7, 1H), 7,55 (dd, J = 8,8, 0,7, 1H), 7,41 (dd, J = 8,8, 1,9, 1H), 5,82 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,0-2,8 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,99 (s, 6H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 5,00, m/z 364 (M^++1).

Ejemplo 178: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento O con 7% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,94, m/z 336 (M^++1).

Ejemplo 179: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento O con 26% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,79, m/z 336 (M^++1).

Procedimiento P

En el procedimiento P se provee un método para la unión entre 3-

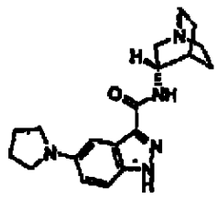
aminoquinuclidincarboxamidas bromadas y aminas cíclicas secundarias para formar derivados sustituidos con amino.

Un recipiente de reacción de microondas de 2,5 ml se cargó con tris(dibencilidenacetona) de dipaladio (0) (0,060 mmol, 0,1 equivalentes), [2'-(dimetilamino)bifenil-2-il]diciclohexilfosfina (0,060 mmol, 0,1 equivalentes) y el bromuro (0,550 mmol). El recipiente se evacuó y se rellenó nuevamente con argón gaseoso. Se agregó la amina (0,66 mmol, 1,2 equivalentes) y una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (1,7 mmol, 3 equivalentes), y el recipiente se selló y se calentó a 65°C por 15 horas. La reacción se transfirió a una columna SCX, y la columna se lavó con metanol (50 ml). El producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol (50 ml) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto con 30-50% de rendimiento.

Literatura de referencia: Harris, M. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L..Org. Lett. 2002, 4, 2885.

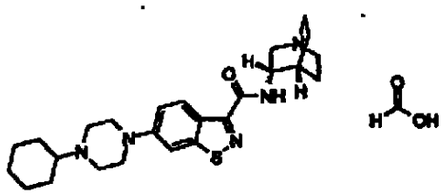
Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 180: N-[azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-pirrolidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida.



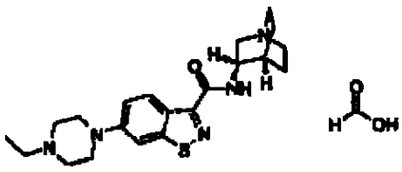
Preparado usando el procedimiento P con 24% de rendimiento ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7,43 (d, J = 9,1, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,98 (d, J = 9,1, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,5-3,2 (m, 5H), 3,15 (m, 1H), 3,0-2,8 (m, 4H), 2,2-2,0 (m, 6H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2,53, m/z 340 (M^++1).

Ejemplo 181: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



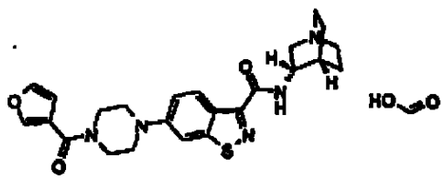
Preparado usando el procedimiento P con 52% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,40, m/z 454 (M^++1).

Ejemplo 182: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-etilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



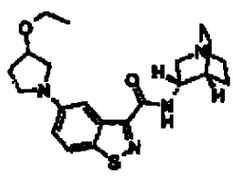
Preparado usando el procedimiento P con 51% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,57, m/z 400 (M^++1).

Ejemplo 183: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[4-(3-furil)piperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento P con 50% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,61, m/z 466 (M^++1).

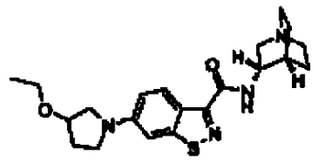
Ejemplo 184: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-etoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento P con 58% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,87, m/z 401 (M^++1).

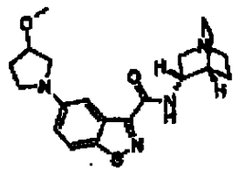
Ejemplo 185: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-etoxipirrolidin-1-il)-1,2-

benzisotiazol-3-carboxamida.



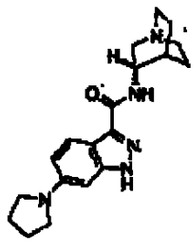
Preparado usando el procedimiento P con 41% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,67, m/z 401 (M^++1).

Ejemplo 186: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



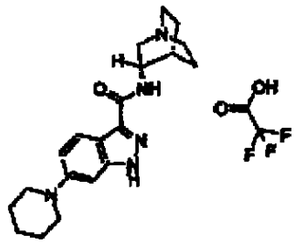
Preparado usando el procedimiento P con 19% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,63, m/z 387 (M^++1).

Ejemplo 187: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-pirrolidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida.



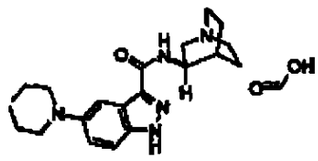
Preparado usando el procedimiento P con 24% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,63, m/z 340 (M^++1).

Ejemplo 188: trifluorhidroacetato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-piperidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida.



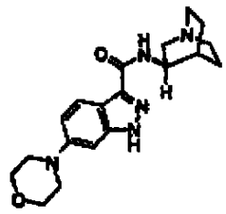
Preparado usando el procedimiento P con 51% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,88, m/z 354 (M^++1).

Ejemplo 189: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-piperidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida.



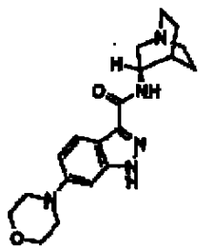
Preparado usando el procedimiento P con26% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,60, m/z 354 (M^++1).

Ejemplo 190: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-morfolin-4-il-1H-indazol-3-carboxamida.



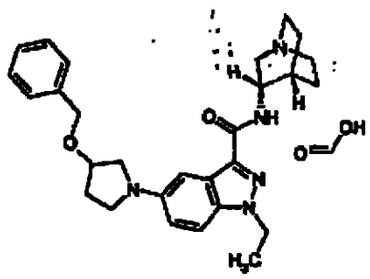
Preparado usando el procedimiento P con 25% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,60, m/z 356 (M^++1).

Ejemplo 191: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(morfolin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



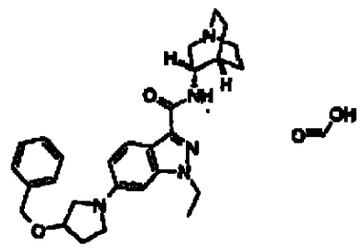
Preparado usando el procedimiento P con 16% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,42, m/z 356 (M^++1).

Ejemplo 192: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1-etil-1H-indazol-3-carboxamida.



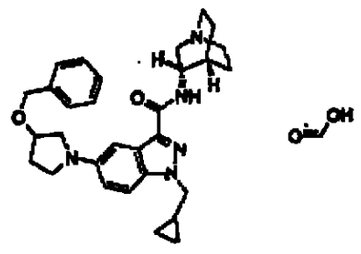
Preparado usando el procedimiento P con 24% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 4,53, m/z 474 (M^++1).

Ejemplo 193: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1-etil-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento P con 48% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 4,55 minutos, m/z 474 (M^++1).

Ejemplo 194: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento P con 51% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 4,67 minutos, m/z 500 (M^++1).

Procedimiento Q

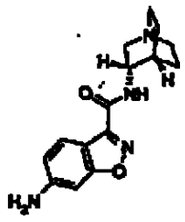
En el procedimiento Q se provee un método para la unión entre aminoquinuclidincarboxamidas bromadas y benzofenonimina para formar derivados de anilina.

La mezcla de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida (6,30 mmol), acetato de paladio (1,00 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos) (0,700 mmol) se evacuó y se rellenó nuevamente con Ar gaseoso. Los sólidos se diluyeron con tetrahidrofurano (150 ml) y se trataron con carbonato de cesio (7,00 mmol) y benzofenonimina (6,80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió nuevamente en una mezcla de tetrahidrofurano (90 ml) y ácido clorhídrico 3 N (30 ml).

La mezcla de reacción se mantuvo por 2 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía usando una mezcla de 70/30/1 acetato de etilo/metanol//hidróxido de amonio, para proporcionar la anilina con 79% de rendimiento. La anilina se usó directamente en las reacciones subsiguientes.

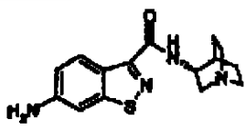
Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

Ejemplo 195: 6-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento Q con 72% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,44, m/z 287 (M^++1).

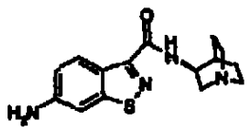
Ejemplo 196: 6-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento Q con 69% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2. 86, m/z 303 (M^++1).

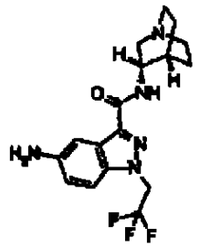
Ejemplo 197: 6-amino-N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-

carboxamida.



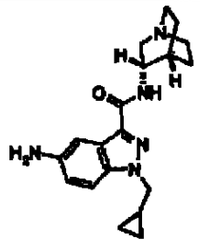
Preparado usando el procedimiento Q con 73% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,84, m/z 303 (M^++1).

Ejemplo 198: 5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2,2,2-triflu roetil)-1H-indazol-3-carboxamida.



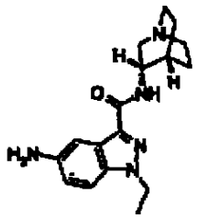
Preparado usando el procedimiento Q con 64% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,43, m/z 368 (M^++1).

Ejemplo 199: 5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida.



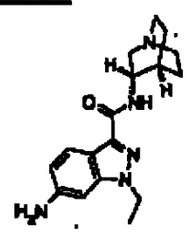
Preparado usando el procedimiento Q con 67% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,43, m/z 340 (M^++1).

Ejemplo 200: 5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(etil)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento Q con 68% de rendimiento. LC/MS, (EI) t_R 1,34, m/z 314 (M^++1).

Ejemplo 201: 6-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(etil)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento Q con 61% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,36, m/z 314 (M^++1).

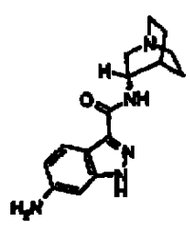
Procedimiento R

En el procedimiento R se provee un método para la reducción de nitro aminoquinuclidincarboxamidas para formar derivados de anilina.

Se diluyó una mezcla del compuesto de nitro (1,06 mmol) y 10% de paladio en carbón (100 mg) en una botella agitadora de Parr con metanol (100 ml). El recipiente de reacción se presurizó a 30 psi con hidrógeno gaseoso y se mantuvo por 3 horas. La reacción se evacuó, se rellenó nuevamente con nitrógeno gaseoso, y se eliminó el catalizador por filtración a través de Celite. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto de amina (91%). La anilina se usó directamente en las reacciones subsiguientes.

Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

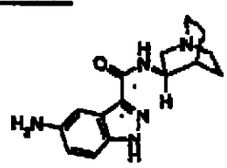
Ejemplo 202: 6-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento R con 4% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,85, m/z 386 (M^++1).

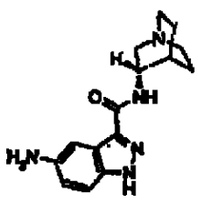
520

Ejemplo 203: 5-amino-N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida.



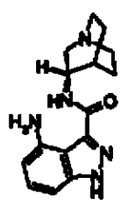
Preparado usando el procedimiento R con 91% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,36, m/z 286 (M^++1).

Ejemplo 204: 5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida.



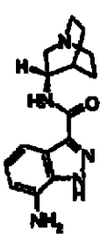
Preparado usando el procedimiento R con 95% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,30, m/z 286 (M^++1).

Ejemplo 205: 4-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado a partir del ejemplo 87, usando el procedimiento R con 97% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,53, m/z 286 (M^++1).

Ejemplo 206: 7-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado a partir del análogo de 6-bromo-7-nitro correspondiente, usando el procedimiento R con 11% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,79, m/z 286 (M^++1).

Procedimiento S

En el procedimiento S se provee un método para la unión entre 3-aminoquinuclidina y carboxaldehídos para formar derivados de amina secundaria.

La suspensión de 1H-indazol-4-carboxaldehído (100 mg), sal de diclorhidrato de 3-aminoquinuclidina (1,0 equivalentes) y tamices moleculares de 4 Å en dioxano (4 ml) se calentó a reflujo por 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (3 equivalentes). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 2 horas y se vertió en agua, se extrajo con 5% de metanol en diclorometano (2 x 30 ml) y se concentraron los extractos combinados. El residuo se purificó por HPLC preparativa.

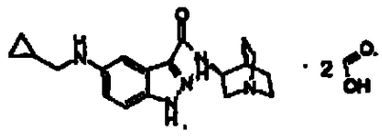
Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 207: diformhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(2-metoxietil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida.



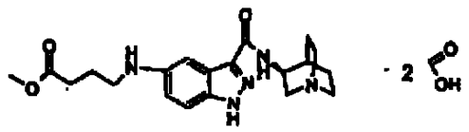
Preparado usando el procedimiento S con 48% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,42 (d, J = 9,0, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,0 (d, J = 9,0, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 8H), 3,35 (s, 3H), 2,49-3,0 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,05 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 1,65, m/z 344 (M^++1).

Ejemplo 208: diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(ciclopropilmetil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida.



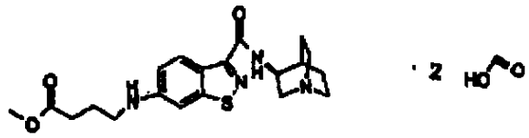
Preparado usando el procedimiento S con 42% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,77, m/z 340 (M^++1).

Ejemplo 209: diformhidrato de 4-[(3-{[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-5-il)amino]butanoato de metilo.



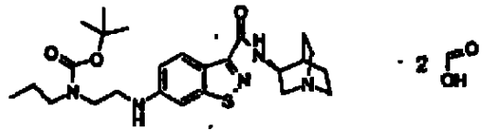
Preparado usando el procedimiento S con 62% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,36, m/z 386 (M^++1).

Ejemplo 210: diformhidrato de 4-[(3-{[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-6-il)amino]butanoato de metilo.



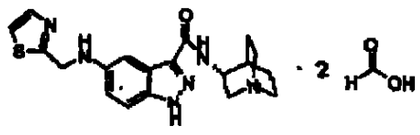
Preparado usando el procedimiento S con 55% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,62, m/z 403 (M^++1).

Ejemplo 211: diformhidrato de {2-[(3-{[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1,2-benzisotiazol-6-il)amino]etil}propilcarbamato de ter-butilo.



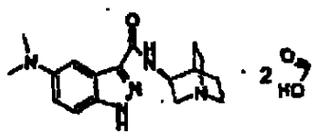
Preparado usando el procedimiento S con 63% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,59, m/z 488 (M^++1).

Ejemplo 212: diformhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(1,3-tiazol-2-metil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida.



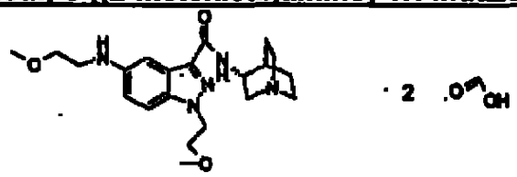
Preparado usando el procedimiento S con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,84, m/z 383 (M^++1).

Ejemplo 213: diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(dimetilamino)-1H-indazol-3-carboxamida.



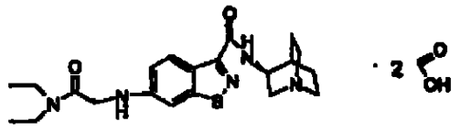
Preparado usando el procedimiento S con 52% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,68, m/z 314 (M^++1).

Ejemplo 214: diformhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2-metoxietil)-5-[(2-metoxietil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida.



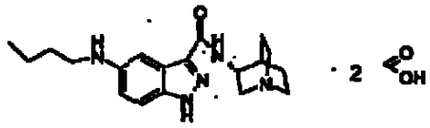
Preparado usando el procedimiento S con 9% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,84, m/z 402 (M^++1).

Ejemplo 215: diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{[2-(dietilamino)-2-oxoetil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



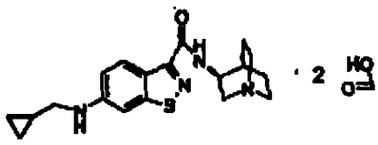
Preparado usando el procedimiento S con 67% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,67, m/z 416 (M^++1).

Ejemplo 216: diformhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(butilamino)-1H-indazol-3-carboxamida.



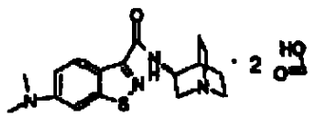
Preparado usando el procedimiento S con 47% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,38, m/z 342 (M^++1).

Ejemplo 217: diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilmetil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento S con 45% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,50, m/z 357 (M^++1).

Ejemplo 218: diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(dimetilamino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento S con 51% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,53, m/z 331 (M^++1).

Ejemplo 219: diformhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(dietilamino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento S con 60% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 1,36, m/z 342 (M^++1).

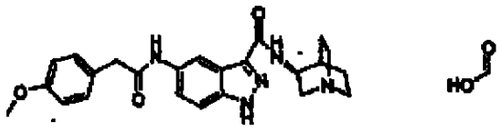
Procedimiento T

En el procedimiento T se provee un método para la unión entre amino aminoquinuclidincarboxamidas y agentes acilantes para formar derivados de carboxamida.

A una solución de 5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida (0,42 mmol) en piridina (2 ml) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se agregó anhídrido trifluoroacético (0,55 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente por 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto con 30% de rendimiento y el producto bis-acetilado con 5% de rendimiento.

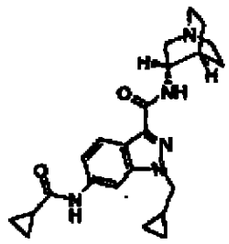
Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

Ejemplo 220: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[[(4-metoxifenil)acetil]amino]-1H-indazol-3-carboxamida.



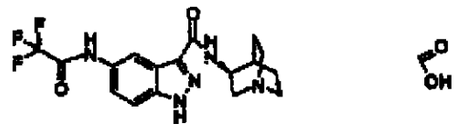
Preparado usando el procedimiento T con 31% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,42 (s. 1H), 7,64-7.43 (m, 6H), 5,32 (s, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,70-3,40 (m, 4H), 2,51 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,06 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 4,94, m/z 434 (M^++1).

Ejemplo 221: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida.



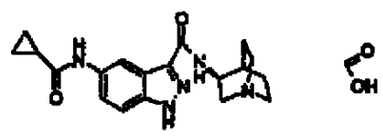
Preparado usando el procedimiento T con 45% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,77, m/z 408 (M^++1).

Ejemplo 222: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(trifluoroacetil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida.



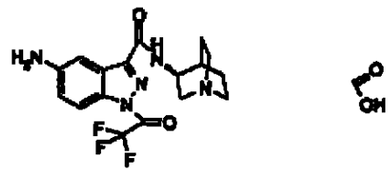
Preparado usando el procedimiento T con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,28, m/z 382 (M^++1).

Ejemplo 223: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida.



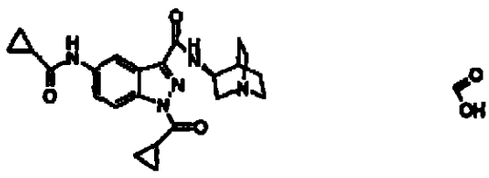
Preparado usando el procedimiento T con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,61, m/z 354 (M^++1).

Ejemplo 224: diformhidrato de 5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(trifluoroacetil)-1H-indazol-3-carboxamida.



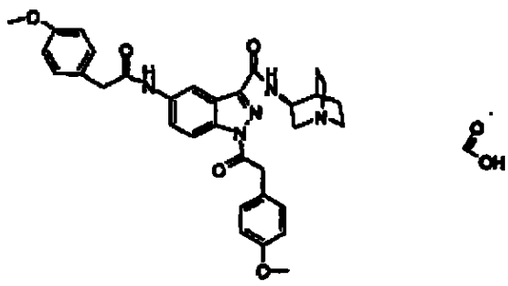
Preparado usando el procedimiento T con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,92, m/z 382 (M^++1).

Ejemplo 225: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilcarbonil)-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento T con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,09, m/z 422 (M^++1).

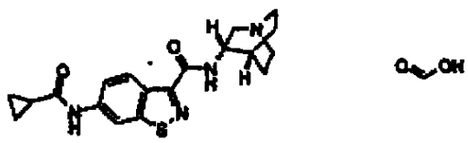
Ejemplo 226: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-[(4-metoxifenil)acetil]-5-{[(4-metoxifenil)acetil)acetil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento T con 31% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,44, m/z 583 (M^++1).

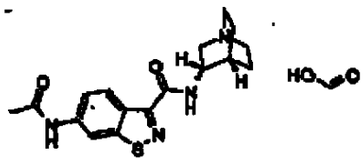
Ejemplo 227: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-

[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



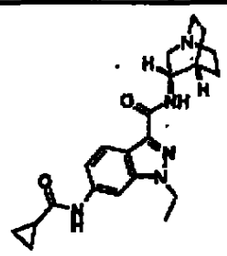
Preparado usando el procedimiento T con 60% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,66, m/z 371 (M^++1).

Ejemplo 228: formhidrato de 6-(acetilamino)-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



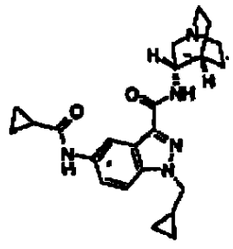
Preparado usando el procedimiento T con 60% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,42, m/z 345 (M^++1).

Ejemplo 229: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-etil-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento T con 33% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,44, m/z 382 (M^++1).

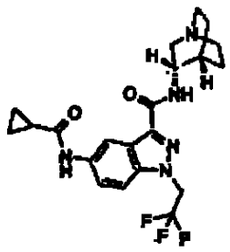
Ejemplo 230: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-ciclopropilmetil-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento T con 44% de rendimiento. LC/MS (EI)

t_R 3,68, m/z 408 (M^++1).

Ejemplo 231: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento T con 47% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,66, m/z 436 (M^++1).

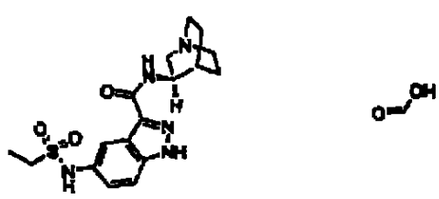
Procedimiento U

En el procedimiento U se provee un método para la unión entre amino aminoquinuclidincarboxamidas y agentes sulfonilantes para formar derivados de sulfonamida.

Se agregó cloruro de etansulfonilo (0,25 mmol) a una solución de la amina (0,20 mmol) en una mezcla de piridina (2 ml) y N,N-dimetilformamida (1 ml). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente por 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto con 60% de rendimiento y el producto bis-sulfonilado con 20% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

Ejemplo 232: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(etilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida.

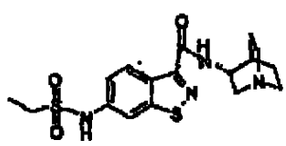


Preparado usando el procedimiento U con 32% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,9, 1H), 7,41 (d, J = 8,9, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,08 (q, J = 7,4, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,0-2,8 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,4, 3H); LC/MS (EI) t_R 2,37,

8530
529

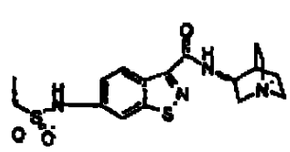
m/z 378 (M^++1).

Ejemplo 233: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[etilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



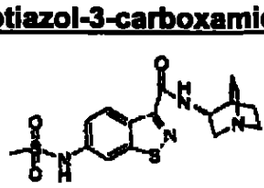
Preparado usando el procedimiento U con 74% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,85, m/z 395 (M^++1).

Ejemplo 234: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(etilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



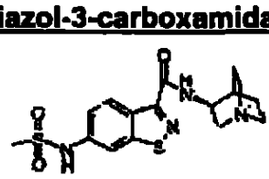
Preparado usando el procedimiento U con 73% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,82, m/z 395 (M+1).

Ejemplo 235: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(metilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento U con 71% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,84, m/z 381 (M^++1).

Ejemplo 236: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(metilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.

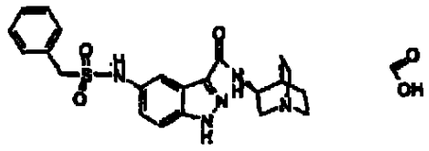


Preparado usando el procedimiento U con 69% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,82, m/z 381 (M^++1).

Ejemplo 237: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-

530

[(bencilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida.



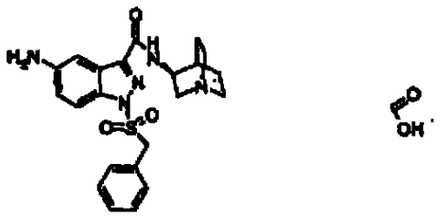
Preparado usando el procedimiento U con 35% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 4,64; m/z 440 (M^++1).

Ejemplo 238: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{[(dimetilamino)sulfonil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



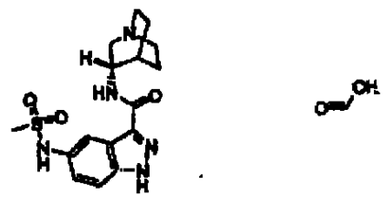
Preparado usando el procedimiento U con 48% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 3,53, m/z 410 (M^++1).

Ejemplo 239: diformhidrato de 5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(bencilsulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida.



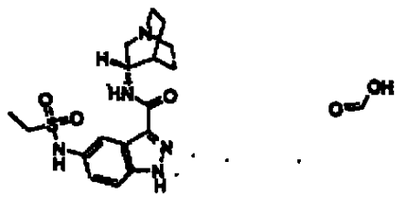
Preparado usando el procedimiento U con 35% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 4,29, m/z 440 (M^++1).

Ejemplo 240: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(metilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida.



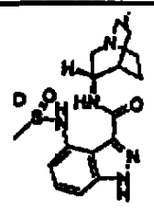
Preparado usando el procedimiento U con 19% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 1,61, m/z 364 (M^++1).

Ejemplo 241: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(etilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento U con 10% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,43, m/z 378 (M^++1).

Ejemplo 242: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento U con 9% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,96, m/z 364 (M^++1).

Procedimiento V

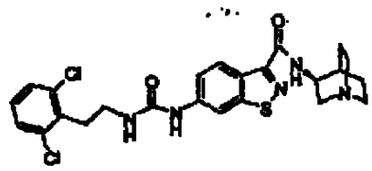
En el procedimiento V se provee un método para la unión entre amino aminoquinuclidincarboxamidas e isocianatos para formar derivados de urea.

A la amina (0,40 mmol) en una mezcla de piridina (2 ml) y N,N-dimetilformamida (1 ml) se agregó isocianato de 5-cloro-2-metilfenilo (0,53 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (mezcla 70/30/1 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio) para proporcionar el producto con 78% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

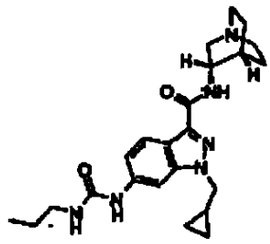
Ejemplo 243: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[({[2-(2,6-diclorofenil)etil]amino}carbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.

532



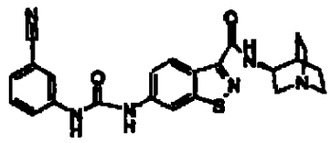
Preparado usando el procedimiento V con 70% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,68 (d, J = 9,0, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,47-7,30 (m, 3H), 7,33 (d, J = 9,0, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,96 (t, J = 12,0, 1H), 3,64 (t, J = 6,0, 2H), 3,50-3,30 (m, 6H), 2,52 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,10 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 5,55, m/z 518 (M^++1).

Ejemplo 244: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-6-{[(propilamino) carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida.



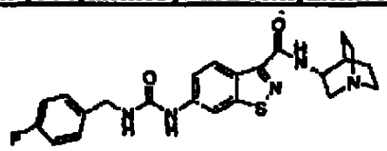
Preparado usando el procedimiento V con 32% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,88, m/z 425 (M^++1).

Ejemplo 245: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-({[(3-cianofenil)amino)carbonil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



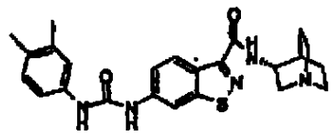
Preparado usando el procedimiento V con 40% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,74, m/z 447 (M^++1).

Ejemplo 246: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[({[2-(4-fluorofenil)etil]amino}carbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



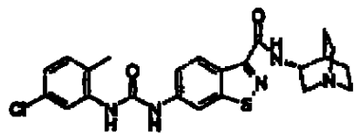
Preparado usando el procedimiento V con 50% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,42, m/z 454 (M^++1).

Ejemplo 247: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-({[(3,4-dimetilfenil)amino]carbonil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



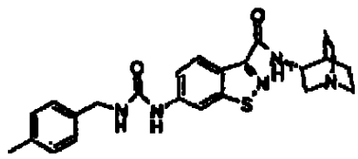
Preparado usando el procedimiento V con 76% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,79, m/z 450 (M^++1).

Ejemplo 248: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-({[(2,5-dimetilfenil)amino]carbonil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



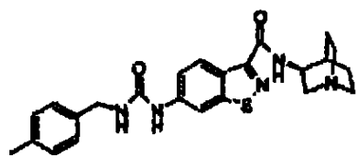
Preparado usando el procedimiento V con 78% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,92, m/z 470 (M^++1).

Ejemplo 249: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-({[(4metilbencil)amino]carbonil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento V con 40% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,78, m/z 450 (M^++1).

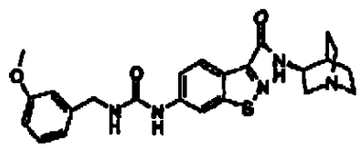
Ejemplo 250: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[({[2-(4-metilfenil)etil]amino}carbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento V con 71% de rendimiento. LC/MS (EI)

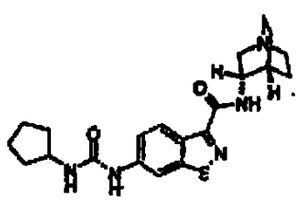
t_R 5,54, m/z 450 (M^++1).

Ejemplo 251: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[({[2-(3-metoxifenil)etil]amino}carbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



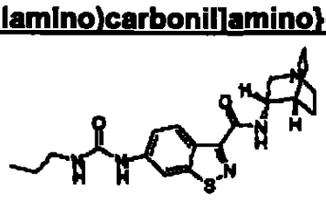
Preparado usando el procedimiento V con 74% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,37, m/z 466 (M^++1).

Ejemplo 252: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{[(ciclopentilamino)carbonil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



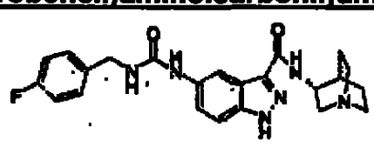
Preparado usando el procedimiento V con 63% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,34, m/z 414 (M^++1).

Ejemplo 253: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{[(propilamino)carbonil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



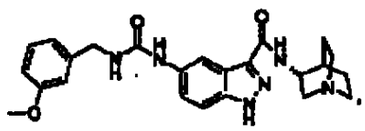
Preparado usando el procedimiento V con 70% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,40, m/z 388 (M^++1).

Ejemplo 254: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(4fluorobencil)aminolcarbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida.



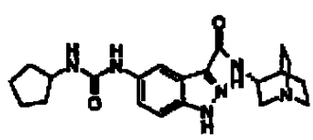
Preparado usando el procedimiento V con 65% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,03, m/z 397 (M^++1).

Ejemplo 255: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(3-metoxibencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida.



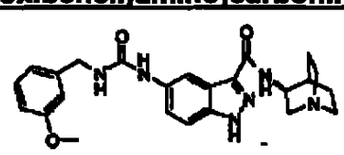
Preparado usando el procedimiento V con 68% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,02, m/z 449 (M^++1).

Ejemplo 256: N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(ciclopentilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida.



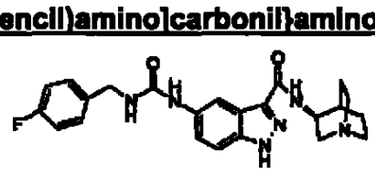
Preparado usando el procedimiento V con 54% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,24, m/z 397 (M^++1).

Ejemplo 257: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(3metoxibencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida.



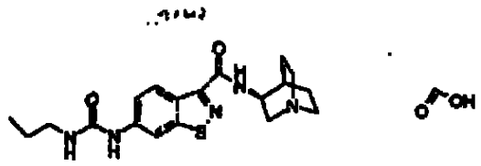
Preparado usando el procedimiento V con 64% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,75, m/z 434 (M^++1).

Ejemplo 258: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(4-fluorobencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida.



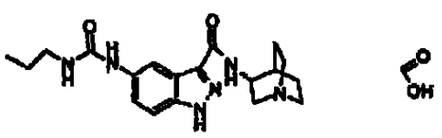
Preparado usando el procedimiento V con 57% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,03, m/z 397 (M^++1).

Ejemplo 259: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{[(propilamino) carbonil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



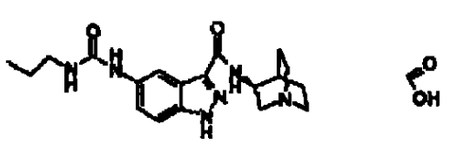
Preparado usando el procedimiento V con 70% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,78, m/z 388 (M^++1).

Ejemplo 260: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida.



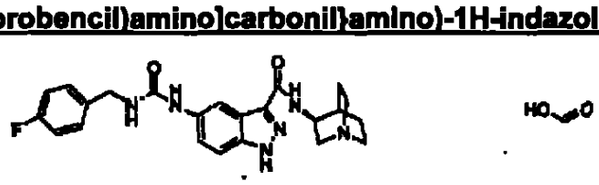
Preparado usando el procedimiento V con 35% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,87, m/z 371 (M^++1).

Ejemplo 261: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida.



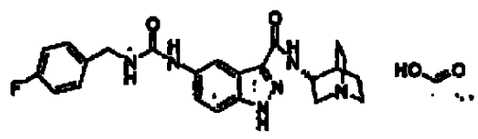
Preparado usando el procedimiento V con 30% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,91, m/z 371 (M^++1).

Ejemplo 262: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(4fluorobencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida.



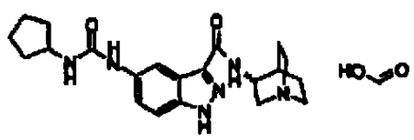
Preparado usando el procedimiento V con 41% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,03, m/z 397 (M^++1).

Ejemplo 263: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(4fluorobencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida.



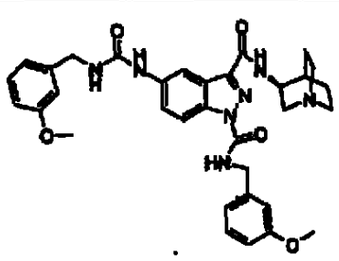
Preparado usando el procedimiento V con 36% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,02, m/z 437 (M^++1).

Ejemplo 264: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(ciclopentilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida.



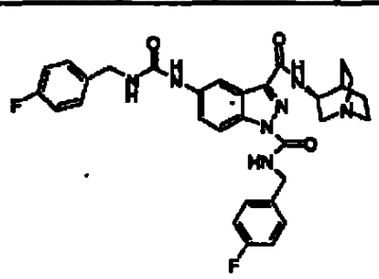
Preparado usando el procedimiento V con 34% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,24, m/z 397 (M^++1).

Ejemplo 265: N(3)-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N(1)-(3-metoxibencil)-5-({[(3-metoxibencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-1,3-dicarboxamida.



Preparado usando el procedimiento V con 14% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,74, m/z 612 (M^++1).

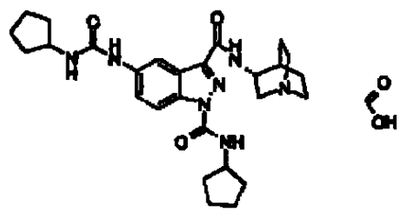
Ejemplo 266: N(3)-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N(1)-(4-fluorobencil)-5-({[(4fluorobencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-1,3-dicarboxamida.



Preparado usando el procedimiento V con 13% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,81, m/z588 (M^++1).

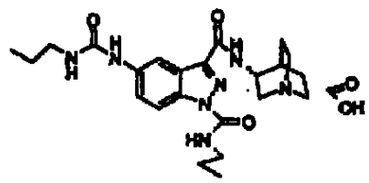
Ejemplo 267: formhidrato de N(3)-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N(1)-

ciclopentil-5-{[(ciclopentilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-1,3-dicarboxamida.



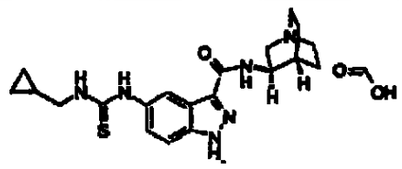
Preparado usando el procedimiento V con 13% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,51, m/z 508 (M^++1).

Ejemplo 268: N(3)-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N(1)-propil-5-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-1,3-dicarboxamida.



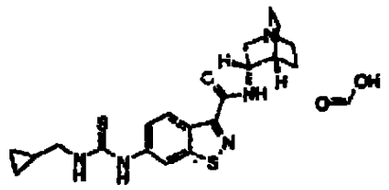
Preparado usando el procedimiento V con 9,4% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,24, m/z 456 (M^++1).

Ejemplo 269: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(ciclopropilmetil)amino]carbonotioil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida.



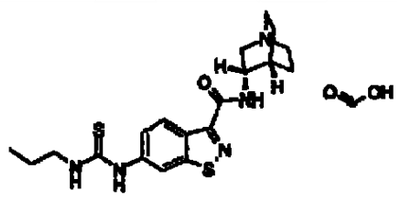
Preparado usando el procedimiento V con 47% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,75, m/z 399 (M^++1).

Ejemplo 270: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-({[(ciclopropitmetil)amino]carbonotioil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



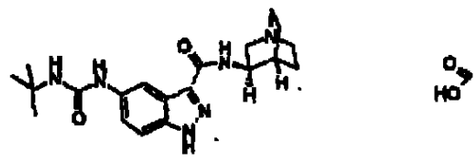
Preparado usando el procedimiento V con 26% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,98, m/z 416 (M^++1).

Ejemplo 271: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{[(propilmetilamino)carbonotioil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



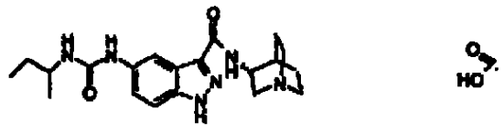
Preparado usando el procedimiento V con 60% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,01, m/z 404 (M^++1).

Ejemplo 272: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{[(tertbutilamino) carbonotioil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



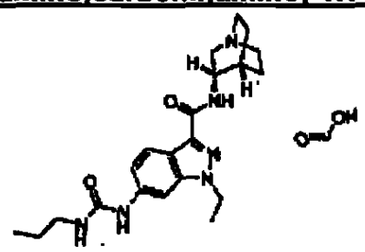
Preparado usando el procedimiento V con 47% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,65, m/z 385 (M^++1).

Ejemplo 273: formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(sec-butilamino) carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida.



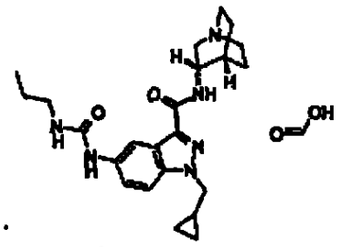
Preparado usando el procedimiento V con 43% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,46, m/z 385 (M^++1).

Ejemplo 274: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-6-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida.



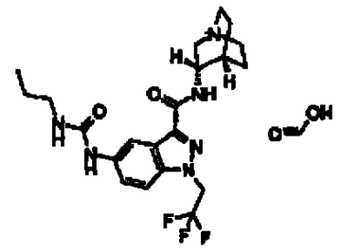
Preparado usando el procedimiento V con 11% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,50, m/z 399 (M^++1).

Ejemplo 275: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2] oct-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida.



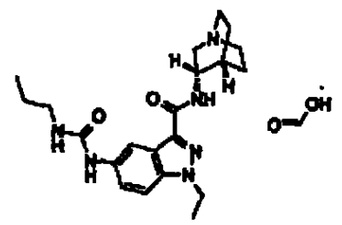
Preparado usando el procedimiento V con 56% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,74, m/z 425 (M^++1).

Ejemplo 276: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento V con 40% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,72, m/z 453 (M+1).

Ejemplo 277: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(etil)-5-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento V con 37% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,44, m/z 399 (M^++1).

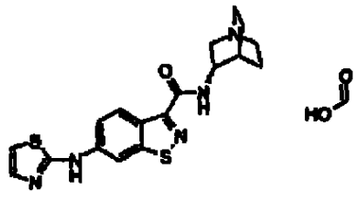
Procedimiento W

En el procedimiento W se provee un método para la unión entre amino aminoquinuclidincarboxamidas y heterociclos halogenados para formar derivados de N-heteroarilanilina.

A una solución de 6-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]octi-3-il]-1,2-benisotiazol-3-carboxamida (0,175 mmol) en una mezcla de tolueno (0,5 ml) y 2-propanol (0,5 ml) se agregó 2-bromotiazol (0,18 mmol) y carbonato de potasio (0,21 mmol). La mezcla de reacción se sometió a irradiación a microondas a 180°C por 600 segundos y se concentró. El residuo se suspendió nuevamente en una mezcla de 95/5 de diclorometano/metanol, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto con 10% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 278: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento W con 10% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,78, m/z 386 (M^++1).

Procedimiento X

En el procedimiento X se provee un método para la unión entre aminoquinuclidincarboxamidas acetilénicas y azidas para formar derivados de triazol.

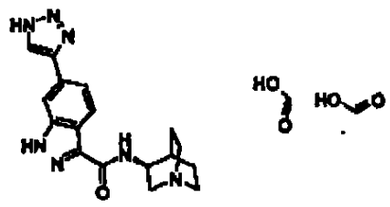
Se suspendió N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida (0,300 mol) y azidotrimetilsilano (0,30 mmol) en agua (0,6 ml) y alcohol ter-butílico (0,6 ml). Se agregó ascorbato de sodio (0,20 mol) a la mezcla de reacción, a lo que siguió una solución de pentahidrato de sulfato de cobre (II) (0,030 mmol) en agua (30 µl).

542

La reacción se agitó vigorosamente por 12 horas y se concentró. El residuo se disolvió nuevamente en metanol, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto con 6% de rendimiento.

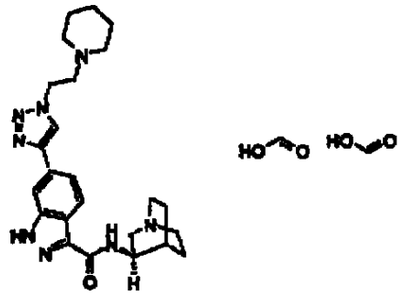
Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

Ejemplo 279: diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



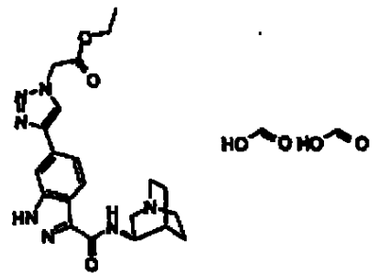
Preparado usando el procedimiento X con 6% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (d,1 H, J = 8,8), 7,72 (d, J = 8,8), 4,58-4,43 (m, 1, 3,91-3,84 (m, 1, 3,49-3,38 (m, 4, 2,43-1,97 (m, 6, LC/MS (El) t_R 2,77, m/z 338 (M^++1).

Ejemplo 280: diformhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[1-(2-piperidin-1-iletil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento X con 55% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 2,04, m/z 449 (M^++1).

Ejemplo 281: diformhidrato de [4-(3-{[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-6-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il]acetato de etilo.



Preparado usando el procedimiento X con 20% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,15, m/z 424 (M^++1).

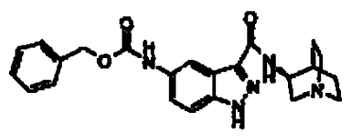
Procedimiento Y

En el procedimiento Y se provee un método para la unión entre amino aminoquinuclidincarboxamidas y cloroformatos para formar derivados de carbamato.

Se agregó cloroformato de bencilo (0,58 mmol) a una solución de la amina (0,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y piridina (2 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC preparativa, para proporcionar el producto con 54% de rendimiento y el bis-carbamato con 12% de rendimiento.

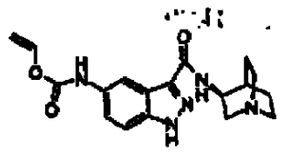
Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

Ejemplo 282: (3-{[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-5-il) carbamato de benciolo.



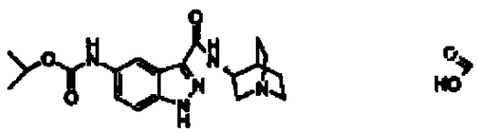
Preparado usando el procedimiento Y con 54% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (d, J = 9,0, 1H), 7,19 (d, J = 9,0, 1H), 7,05 (d, J = 9,0, 1H), 7,05 (d, J = 9,0, 1H), 6,94 (d, J = 9,0, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,87 (s,3H), 3,50-3,30 (m, 4H), 2,48 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,02 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 5,33, m/z 420 (M+1).

Ejemplo 283: (3-{[(3S)azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-5-il)carbamato de vinilo.



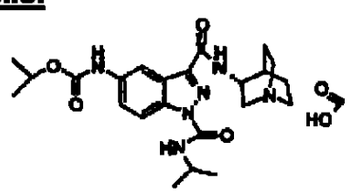
Preparado usando el procedimiento Y con 50% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,30, m/z 356 (M+1).

Ejemplo 284: formhidrato de {3-{[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino] carbonil}-1H-indazol-5-il}carbamato de isopropilo.



Preparado usando el procedimiento Y con 36% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,90, m/z 372 (M^++1).

Ejemplo 285: formhidrato de {3-{[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-[(isopropilamino)carbonil]-1H-indazol-5-il}carbamato de isopropilo.



Preparado usando el procedimiento Y con 18% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,16, m/z 458 (M^++1).

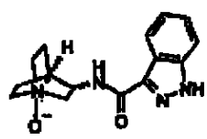
Procedimiento Z

En el procedimiento Z se provee un método para la oxidación de quinuclidincarboxamidas para formar derivados de N-óxido.

Una solución de ácido m-cloroperbenzoico (6,66 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0°C se agregó por goteo a una solución de la quinuclidinamida (4,44 mmol) en diclorometano (40 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en alúmina neutra, usando un gradiente de 100/0 a 90/10 de diclorometano/metanol, para proporcionar el producto con 58% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

Ejemplo 286: N-[(3S)-1-oxido-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento Z con 58% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD, 500 MHz) δ 8,21 (d, J = 8,0, 1H), 7,59 (d, J = 9,0, 1H), 7,42 (dt, Jt = 7,5, Jd = 1,0, 1H), 7,26 (dt, Jt = 7,5,Jd = 1,0, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,42 (m, 5H), 2,37 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,02 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 12,4 [la HPLC analítica se efectuó en columnas YMC ODS-AQ S-5 120m de 4,6 mm x 250 mm, usando un gradiente de 05/95 a 95/05 de acetonitrilo (0,05% de ácido trifluoroacético)/agua (0,05% de ácido trifluoroacético) durante 35 minutos], m/z 287 (M^++1).

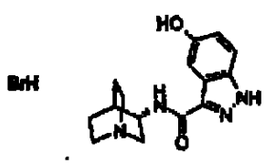
Procedimiento AA

En el procedimiento AA se provee un método para la desmetilación de quinuclidincarboxamidas sustituidas con metoxilo para formar derivados de fenol.

Una solución de ácido m-cloroperbenzoico (6,66 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0°C se agregó por goteo a una solución de la quinuclidinamida (4,44 mmol) en diclorometano (40 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en alúmina neutra, usando un gradiente de 100/0 a 90/10 de diclorometano/metanol, para proporcionar el producto con 58% de rendimiento.

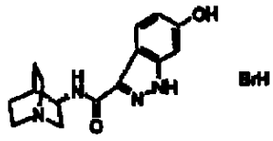
Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

Ejemplo 287: bromhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AA con 32% de rendimiento. ^{1}H NMR (Me_2SO-d_6) δ 13,43 (s, 1H), 9,49 (br s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,9, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 6,95 (d, J = 6,5, 1H), 4,41 (br s, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,33-3,18 (m, 7H), 2,22-2,20 (m, 1H), 2,09-2,08 (m, 1H), 1,94-1,93 (m, 1H), 1,75-1,70 (M, 1H). LC/MS (EI) t_R 10,72, m/z 287 (M^++1).

Ejemplo 288: bromhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AA con 39% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 10,32 [la HPLC analítica se efectuó en columnas YMC ODS-AQ S-5 120 m de 4,6 mm x 250 mm, usando un gradiente de 05/95 a 95/05 de acetonitrilo (0,05% de ácido trifluoroacético)/agua (0,05% de ácido trifluoroacético) durante 35 minutos], m/z 287 (M^++1).

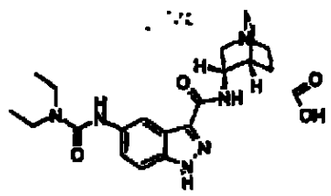
Procedimiento AB

En el procedimiento AB se provee un método para la preparación de derivados de urea usando equivalentes de fosgeno.

Una solución de ácido m-cloroperbenzoico (6,66 mmol) en diclorometano (30 ml) 0°C se agregó por goteo a una solución de la quinuclidinamida (4,44 mmol) en diclorometano (40 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en alúmina neutra, usando un gradiente de 100/0 a 90/10 de diclorometano/metanol, para proporcionar el producto con 58% de rendimiento.

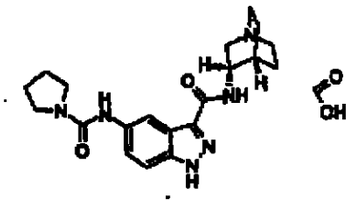
Los siguientes compuestos se prepararon con este método:

Ejemplo 289: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(dietilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida.



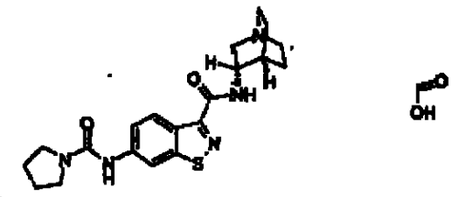
Preparado usando el procedimiento AB con 55% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,83 (t, J = 15,0, 1H), 3,37 (t, J = 9,0, 4H), 3,36-3,30 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,19 (t, J = 6,0, 6H). LC/MS (EI) t_R 2,45, m/z 385 (M^++1).

Ejemplo 290: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[(pirrolidin-1-ilcarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AB con 57% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,47, m/z 383 (M^++1).

Ejemplo 291: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[(pirrolidin-1-ilcarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AB con 69% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,35, m/z 400 (M^++1).

Procedimiento AC

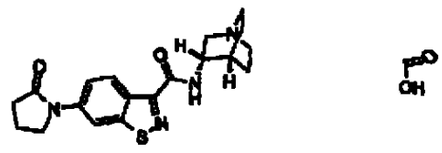
En el procedimiento AC se provee un método para la preparación de derivados de amidas cíclicas a partir de los derivados de quinuclidinas bromadas correspondientes.

Se agregó acetato de paladio (II) (0,09 mmol) a una solución de (S)-(-)-2, 2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,14 mmol) en tolueno (10 ml), y se mantuvo la mezcla de reacción hasta que los contenidos se disolvieron por completo. La

solución amarilla resultante se transfirió a una mezcla de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida (0,33 mmol), carbonato de cesio (0,60 mmol) y 2-pirrolidinona (1,00 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno gaseoso, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el producto con 72% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 292: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



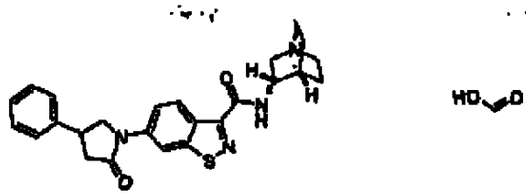
Preparado usando el procedimiento AC con 72% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,78 (d, J = 9,0, 1H), 8,53 (ancho, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,63 (d, J = 9,0, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,07 (t, J = 6,0, 2H), 3,76 (t, J = 12,0, 1H), 3,50-3,30 (m, 4H), 2,35 (t, J = 6,0,2H), 2,35 (m, 1H), 2,20 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,90 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 2,43, m/z 371 (M^++1).

Ejemplo 293: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AC con 40% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,11, m/z 354 (M^++1).

Ejemplo 294: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxo-4-fenilpirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AC con 50% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 5,17, m/z 447 (M^++1).

Procedimiento AD

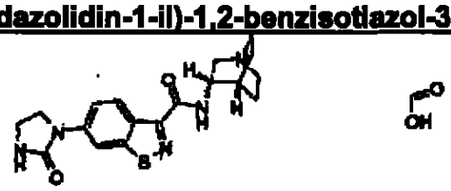
En el procedimiento AD se provee un método para la preparación de derivados de ureas cíclicas a partir de los derivados de aminoquinuclidina correspondientes.

A una solución de 6-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida (0,400 mmol) en metanol (5 ml) se agregó N-(2-oxoetil)carbamato de ter-butilo (0,56 mmol), cianoborohidruro de sodio (1,00 mmol) y ácido acético (0,4 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 3 N (5 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC para proporcionar la amina reducida con 63% de rendimiento.

A la solución de la amina reducida (0,100 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agregó N,N-carbonildiimidazol (0,150 mmol), y se calentó la mezcla de reacción a 100°C por 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC para proporcionar la urea cíclica con 60% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

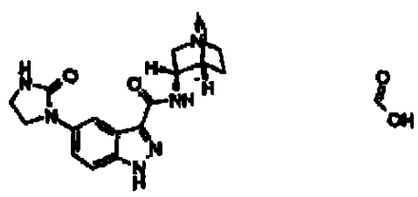
Ejemplo 295: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AD con 60% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,67 (d, J = 9,0, 1H), 8,51 (ancho, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,0, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,08 (dd, J = 6,0, 6,0, 2H), 3,79 (t, J = 12,0, 1H), 3,60 (dd, J =

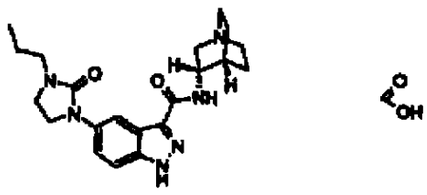
6,0, 6,0, 2H), 3,5-3,3 (m, 4H), 2,38 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,90 (m, 1H). LC/MS (El) t_R 2,43, m/z 372 (M^++1).

Ejemplo 296: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



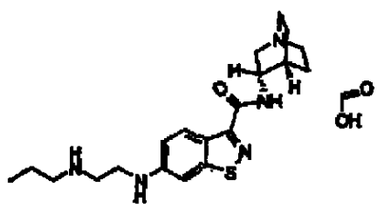
Preparado usando el procedimiento AD con 60% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 1,26, m/z 355 (M^++1).

Ejemplo 297: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AD con 40% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 3,27, m/z 397 (M^++1).

Ejemplo 298: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{[2-(propilamino)etil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AD con 35% de rendimiento. LC/MS (El) t_R 1,47, m/z 303 (m+1).

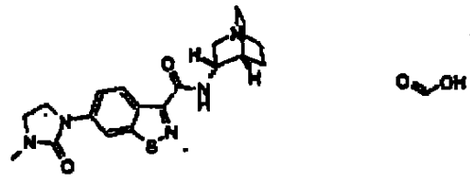
Procedimiento AE

En el procedimiento AE se provee un método para la preparación de derivados de ureas cíclicas a partir de los derivados de quinuclidinas bromadas correspondientes.

Se agregó acetato de paladio (II) (0,09 mmol) a una solución de (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,14 mmol) en tolueno (8 ml), y se mantuvo la mezcla de reacción hasta que los contenidos estuvieron completamente disueltos. La solución amarilla resultante se transfirió a una mezcla de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida (0,33 mmol), carbonato de cesio (0,39 mmol) y 1-metil-2-imidazolidinona-2-pirrolidinona (0,500 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno gaseoso, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C por 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el producto con 70% de rendimiento.

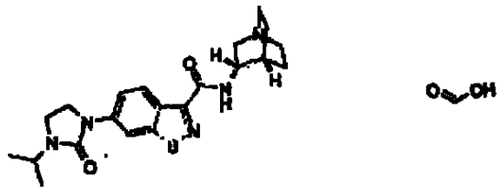
Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 299: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



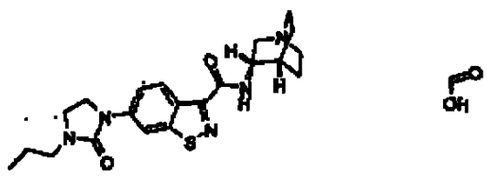
Preparado usando el procedimiento AE con 70% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,64 (d, J = 9,0, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,18 (d, J = 9,0, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 6,0, 6,0, 2H), 3,51 (dd, J = 6,0, 6,0, 2H), 3,35 (s, 3H), 3. 45-3,30 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 1H). LC/MS (EI) t_R 2,73, m/z 386 (M^++1).

Ejemplo 300: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-isopropil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



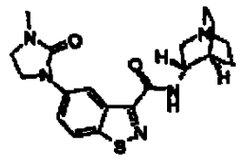
Preparado usando el procedimiento AE con 65% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,65, m/z 414 (M^++1).

Ejemplo 301: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-propil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



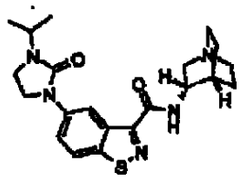
Preparado usando el procedimiento AE con 67% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,61, m/z 414 (M^++1).

Ejemplo 302: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



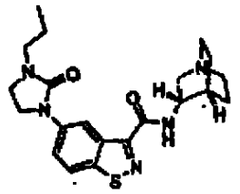
Preparado usando el procedimiento AF con 27% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,07, m/z 387 (M^++1).

Ejemplo 303: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-isopropil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AF con 31% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,70, m/z 414 (M^++1).

Ejemplo 304: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-propil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AF con 24% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,66, m/z 414 (M^++1).

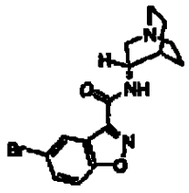
Procedimiento AF

En el procedimiento AF se provee un método para la preparación de benzisoxazol quinuclidinamidas a partir de 3-carboxilatos de benzisoxazol.

Se disolvió clorhidrato de (S)-3-aminoquinuclidina (3,52 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml) y etanol (3 ml) con calentamiento. Se agregó 5-bromo-1,2-benzisoxazol-3-carboxilato de etilo (1,86 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 85°C por 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con 10 ml de carbonato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml), se lavaron las capas orgánicas combinadas con solución salina y se secó (sulfato de sodio). La capa orgánica se cargó en una columna SCX de 10 g y se lavó la columna con metanol (50 ml). El producto en bruto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol (60 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía [de 40/60 a 0/100 de acetato de etilo/(mezcla 70/30/1 de acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio)] para proporcionar la amida con 59% de rendimiento como un aceite amarillo claro.

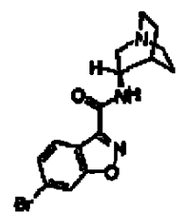
Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

Ejemplo 305: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AF con 59% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,16 (d, J = 0,6, 1H), 7,71 (dd, J = 8,9, 0,6, 1H), 7,59 (d, J = 8,9, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,84 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,55 (m, 1H); LC/MS (EI) t_R 2,33, m/z 350/352 (M+/M++2).

Ejemplo 306: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AF con 63% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,22, m/z 350/352 (M^++1).

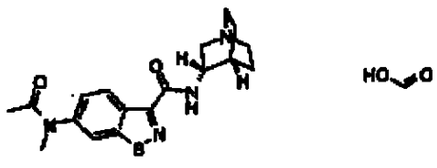
Procedimiento AG

En el procedimiento AG se provee un método para la preparación de drivados de amidas acíclicas a partir de los derivados de quinuclidinas bromadas correspondientes.

Se agregó acetato de paladio (II) (0,040 mmol) a una solución de (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,050 mmol) en tolueno (6 ml) y se mantuvo la mezcla de reacción hasta que los contenidos estuvieron completamente disueltos. La solución amarilla resultante se transfirió a una mezcla de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida (0,30 mmol), carbonato de cesio (0,50 mmol) y N-metilacetamida (0,500 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno gaseoso, y se sometió la mezcla de reacción a irradiación a microondas a 200°C por 300 segundos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar el producto con 50% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon usando este método:

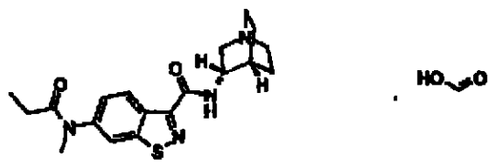
Ejemplo 307: formhidrato de 6-[acetil(metil)amino]-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AG con 50% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,85 (d, J = 9,0, 2H), 8,40 (ancho, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,53 (d, J = 9,0, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,5-3,2 (m, 7H), 2,45 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,10

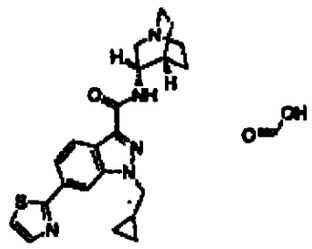
(m, 3H), 1,95 (m, 3H). LC/MS (EI) t_R 2,40, m/z 359 (M^++1).

Ejemplo 308: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[metil(propionil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida.



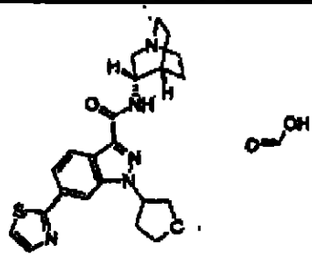
Preparado usando el procedimiento AG con 60% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,42, m/z 373 (M^++1).

Ejemplo 309: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AH con 31% de rendimiento. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,4, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (d, J = 3,3, 1H), 7,85 (d, J = 8,3, 1H), 7,68 (d, J = 3,3, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,46 (d, J = 7,0, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,6-3,3 (m, 5H), 2,41 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 0,62 (m, 2H), 0,53 (m, 2H); LC/MS (EI) t_R 3,99 minutos, m/z 408 (M^++1).

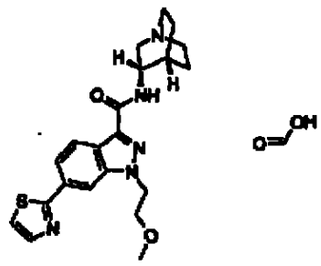
Ejemplo 310: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AH con 40% de rendimiento. LC/MS

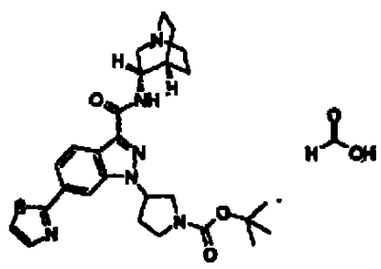
(EI) t_R 3,68 minutos, m/z 424 (M^++1).

Ejemplo 311: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2-metoxietil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



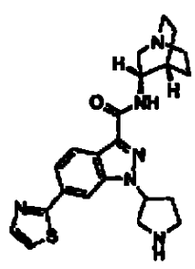
Preparado usando el procedimiento AH con 27% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 3,64 minutos, m/z 412 (M^++1).

Ejemplo 312: formhidrato de 3-[3-{[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-1-il]pirrolidine-1-carboxilato de ter-butilo.



Preparado usando el procedimiento AH con 38% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,30 minutos, m/z 523 (M^++1).

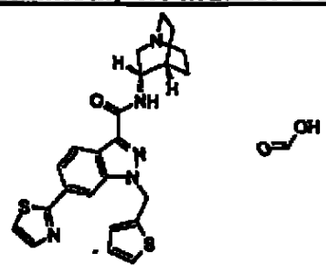
Ejemplo 313: N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-pirrolidin-3-il-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado a partir del ejemplo 312, por exposición a ácido trifluoroacético, con 88% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 2,41 minutos, m/z 423 (M^++1).

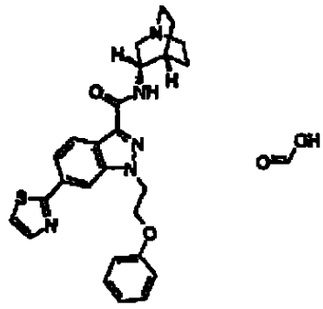
Ejemplo 314: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-

il)-1-(2-tienilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AH con 11% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,15 minutos, m/z 450 (M^++1).

Ejemplo 315: formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2-fenoxietil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida.



Preparado usando el procedimiento AH con 54% de rendimiento. LC/MS (EI) t_R 4,33 minutos, m/z 474 (M^++1).

Ejemplo 316: Unión a [^{3}H] MLA:

Materiales

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

Tableta de cóctel de inhibidor de proteasa: Roche, CAT Nº 1697498

Preparación de la membrana

Se homogenizaron cerebros de rata en 20 volúmenes (p/v) sacarosa helada 0,32 M con inhibidores de proteasa (una tableta por cada 50 ml) con un dispositivo politron, por 10 segundos con un parámetro de 11, luego se centrifugó por 10 minutos a 1000 G, a una temperatura de 4ºC. El sobrenadante se centrifugó nuevamente por 20 minutos a 20000 G, a una temperatura de 4ºC. Los precipitados se suspendieron nuevamente en amortiguador de unión (TRIS-HCl 200 mM, HEPES 20 mM, pH 7,5, NaCl 144 mM, KCl 1,5 mM, $MgSO_4$ 1 mM, $CaCl_2$

2 mM, 0,1% (p/v) de BSA), y las preparaciones de membrana se almacenaron a –80°C.

Para el ensayo de saturación, se colocaron 200 µl de mezcla de ensayo en un amortiguador de unión que contenía 200 µg de proteína de membrana y [^{3}H] MLA entre 0,2 y 44 nM. La unión no específica se definió usando MLA 1 µM. Se realizó un ensayo de competición con [^{3}H] MLA 2 nM y un rango de compuestos deseados. La mezcla de ensayo se incubó a 22°C por 2 horas, luego se cosechó con un filtro GF/B humedecido previamente con 0,3% de PEI en amortiguador de unión, usando un cosechador Tomtec. El filtro se lavó tres veces con amortiguador de unión, y la radiactividad se contó con un dispositivo Trilux.

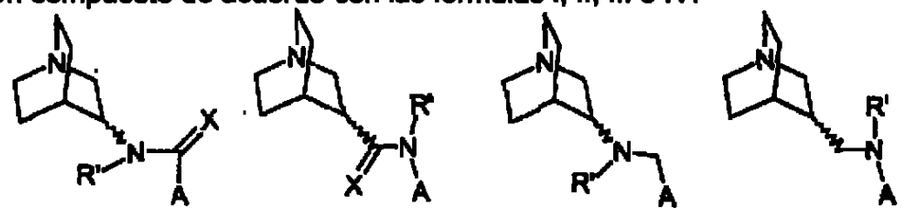
Las afinidades de unión de los compuestos preferidos de la invención son de entre 2 nM y 25 µM, especialmente entre 2 nM y 2,5 µM.

Los ejemplos precedentes pueden repetirse con un éxito similar, reemplazando los reactivos y/o las condiciones de operación usadas en los ejemplos precedentes por descriptas en forma genérica o específica aquellas de esta invención.

Si bien se ha ilustrado la invención en lo referente a la producción y a compuestos particulares, es evidente que es posible realizar variaciones y modificaciones a la invención sin apartarse del espíritu o el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES:

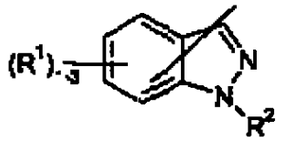
1. Un compuesto de acuerdo con las fórmulas I, II, III o IV:

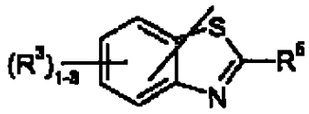


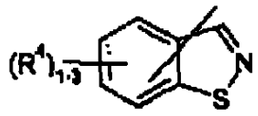
(I) (II) (III) (IV)

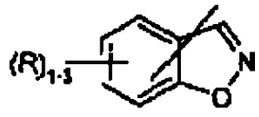
CARACTERIZADO PORQUE

A es

(a) 

(b) 

(c)  o

(d) 

X es O o S;

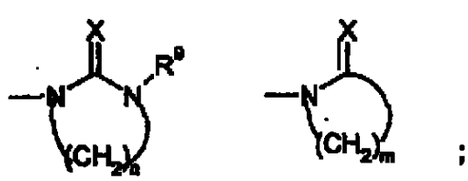
R' es H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo halogenado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, o un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono;

R es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, COH, NR^6R^7, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, -O-(C_{1-6}-alquil-O)$_{1-2}$-C_{1-6}alquilo, NR^2-C_{1-6}-

alquil-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alquil-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alquil-Ar, NR^2-C_{1-6}-alquil-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alquil-NR^2, -O-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o que está sustituido con HCO-, C_{1-6}-alcoxilo, NR^6R^7, CO-NR^6R^7, C_{2-6}-alcoxicarbonilo, o -CO-R^{10}, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, carbo-O, Ar-C_{1-6}-alquil-O-, Het-C_{1-6}-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alquil-NR^2-, o Ar-C_{1-6}-alquil-Het-O-,

con la condición de que R no es NH_2;

o R tiene una de las siguientes fórmulas



;

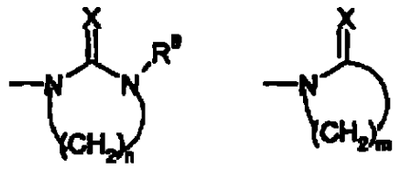
n es entre 2 y 4;

m es entre 3 y 5; o

dos R pueden formar juntos una estructura de anillos de 5 miembros fusionados que contiene al menos un átomo de N;

R^1 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 NR^2COOR^8, NR^2CSR^8 $NR^2CONR^2R^9$ $NR^2CSNR^2R^9$ $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, -O-(C_{1-6}-alquil-O)$_{1-2}$-C_{1-6}-alquilo, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alquil-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alquil-Ar, NR^2-C_{1-6}-alquil-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alquil-NR^2, -O-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o que está sustituido con HCO-, C_{1-6}-alcoxilo, NR^6R^7, CO-NR^6R^7, C_{2-6}-alcoxicarbonilo, o -CO-R^{10}, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, carbo-O, Ar-C_{1-6}-alquil-O-, Het-C_{1-6}-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alquil-NR^2-, o Ar-C_{1-6}-alquil-Het-O-; o

R^1 tiene una de las siguientes fórmulas



o

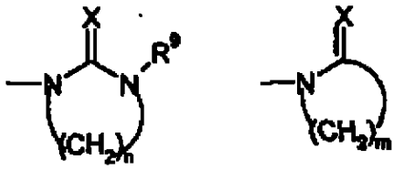
dos R^1 pueden formar juntos una estructura de anillos de 5 miembros fusionados que contiene al menos un átomo de N;

R^2 es H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, C_{1-4}-alquil-CO-fluorado, C_{3-7}-cicloalquil-CO-, C_{1-4}-alquil-NH-CO-, C_{3-7}-cicloalquil-NH-CO-, Het, Ar-C_{1-4}alquil-, Ar-C_{1-4}-alquil-CO-, Ar-C_{1-4}-alquil-SO_2-, C_{1-4}-alquil-O-C_{1-4}-alquilo, o Ar-C_{1-4}-alquil-NH-CO-;

R^3 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, -O-(C_{1-6}-alquil-O)$_{1-2}$-C_{1-6}alquilo, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alquil-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alquil-Ar, NR^2-C_{1-6}-alquil-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alquil-NR^2, -O-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o que está sustituido con HCO-, C_{1-6}-alcoxilo, NR^6R^7, CO-NR^6R^7, C_{1-6}-alcoxicarbonilo, o -CO-R^{10}, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un

alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, carbo-O, Ar-C_{1-6}-alquil-O-, Het-C_{1-6}-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alquil-NR^2-, o Ar-C_{1-6}-alquil-Het-O-; o

R^3 tiene una de las siguientes fórmulas



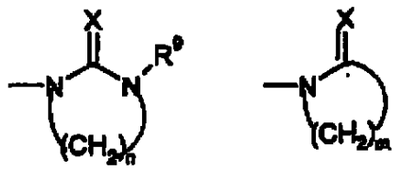
; o

dos R^3 pueden formar juntos una estructura de anillos de 5 miembros fusionados que contiene al menos un átomo de N;

R^4 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, -O-(C_{1-6}1-alquil-O)$_{1-2}$-C_{1-6}-alquilo, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, NR^2-C_{1-6}-alquil-$CONR^6R^7$, NR^2-CO-C_{1-6}-alquil-Ar, NR^2-C_{1-6}-alquil-CO-O-R^2, NR^2-C_{1-6}-alquil-NR^2(CO-O-R^2), -C_{1-6}-alquil-NR^2, -O-C_{1-6}-alquil-NR^6R^7, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, que no está sustituido o que está sustituido con HCO-, C_{1-6}-alcoxilo, NR^6R^7, CO-NR^6R^7, C_{2-6}-alcoxicarbonilo, o -CO-R^{10}, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un

alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, OHet, carbo-O, Ar-C_{1-6}-alquil-O-, Het-C_{1-6}-alquil-O-, Het-CO-Het-, Het-C_{1-6}-alquil-NR^2-, o Ar-C_{1-6}-alquil-Het-O-; o

R^4 tiene una de las siguientes fórmulas



; o

dos R^4 pueden formar juntos una estructura de anillos de 5 miembros fusionados que contiene al menos un átomo de N;

R^5 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de

carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, u OHet;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente, H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxialquilo que tiene entre 2 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, o un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, o R^6 y R^7 son juntos un grupo alquileno que contiene entre 4 y 6 átomos de carbono, que forma un anillo con el átomo de N;

R^8 es H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, Ar, o Het;

R^9 es Ar, Ar-alquilo, donde la porción de alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, o Het;

R^{10} es un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo

fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, NR^6R^7, NR^2R^8, Ar, o Het;

Ar es un grupo arilo que contiene entre 6 y 10 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido con uno o más alquilos que tienen entre 1 y 8 átomos de C, un alcoxilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, halógeno, dialquilamino, donde cada una de las porciones de alquilo entre 1 y 8 átomos de C, amino, ciano, hidroxilo, nitro, un alquilo halogenado que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alcoxilo halogenado que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 8 átomos de C, un alqueniloxilo que tiene entre 3 y 8 átomos de C, un alquiltiol que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alquilsulfinilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alquilsulfonilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 8 átomos de C, cicloalquilamino, donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de C, y está opcionalmente sustituido, ariloxilo, donde la porción de arilo contiene entre 6 y 10 átomos de carbono, y está opcionalmente sustituido, ariltiol, donde la porción de arilo contiene entre 6 y 10 átomos de carbono, y está opcionalmente sustituido, cicloalquiloxilo, donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de C, y está opcionalmente sustituido, sulfo, sulfonilamino, acilamido, aciloxilo, o combinaciones de éstos;

Het es un grupo heterocíclico que está completamente saturado,

parcialmente saturado o completamente no saturado, que tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo, en el que al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos, un arilo que tiene entre 6 y 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido, un alquilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alcoxilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, OH, un alcoxicarbonilalquilo que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono, amino, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 8 átomos de C, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de C, SO_2R^{11}, CXR^{11}, piperidiniletilo, o combinaciones de éstos;

Carbo es un grupo carbocíclico parcialmente no saturado que tiene entre 5 y 14 átomos de carbono, que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos, un alquilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alcoxilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, hidroxilo, nitro, ciano, oxo, o combinaciones de éstos; y

R^{11} es un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo halogenado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo halogenado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, o Ar; o

una sal de éste aceptable para el uso farmacéutico.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE cuando R es NR^6R^7, al menos uno de R^6 y R^7 es un alquilo que tiene

entre 2 y 4 átomos de carbono, un alcoxialquilo que tiene entre 2 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, o un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, o R^6 y R^7 son juntos un grupo alquileno que contiene entre 4 y 6 átomos de carbono, que forma un anillo con el átomo de N.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R no es NR^6R^7.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R' es H o CH_3.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE

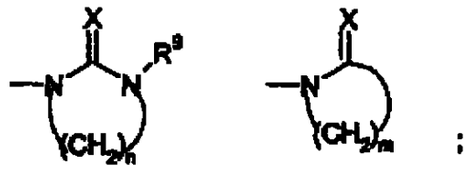
R' es H.

A es un radical de acuerdo con las fórmulas (a), (b) o (c);

R^1 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 NR^2COOR^8, NR^2CSR^8 $NR^2CONR^2R^9$ $NR^2CSNR^2R^9$ $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono,

un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, u Ohet; o

R^1 tiene una de las siguientes fórmulas



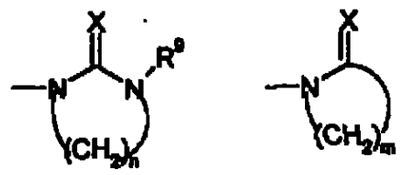
;

R^2 es H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, o un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono;

R^3 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 NR^2COOR^8, NR^2CSR^8 $NR^2CONR^2R^9$ $NR^2CSNR^2R^9$ $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un

monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, u Ohet; o

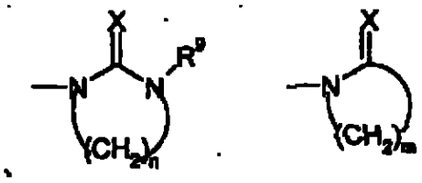
R^3 tiene una de las siguientes fórmulas



;

R^4 es H, F, Cl, Br, I, OH, CN, nitro, NH_2, COH, NR^6R^7, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8 NR^2COOR^8, NR^2CSR^8 $NR^2CONR^2R^9$ $NR^2CSNR^2R^9$ $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$. $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, donde los grupos alquilo, alquilo fluorado, alquenilo o alquinilo están en cada caso no sustituidos o sustituidos con Ar o Het, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un alcoxilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalcoxilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, un cicloalquilalcoxilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, un alquiltiol que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene independientemente entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, Ar, Het, OAr, u Ohet; o

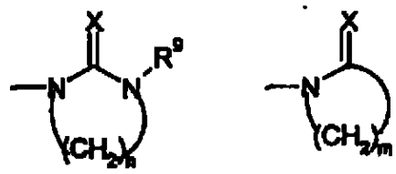
R^4 tiene una de las siguientes fórmulas



; y

Het es un grupo heterocíclico que está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente no saturado, que tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo, en el que al menos 1 átomo en el anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos, un arilo que tiene entre 6 y 10 átomos de carbono, que está opcionalmente sustituido, un alquilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alcoxilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, OH, un alcoxicarbonilalquilo que tiene entre 3 y 8 átomos de carbono, amino, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 8 átomos de C, dialquilamino, donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de C, SO_2R^{11}, CXR^{11}, piperidiniletilo, o combinaciones de éstos.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de R^1, R^3, o R^4 es COH, NR^6R^7 donde al menos uno de R^6 y R^7 es distinto de alquilo, carboxilo, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2COOR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono que está sustituido con Ar o Het, un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono que está sustituido con Ar o Het, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con Ar o Het, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con Ar o Het, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, OAr, OHet, o Het que está sustituido con SO_2R^{11} o $-CXR^{11}$, o se selecciona entre las siguientes fórmulas



; y/o

R^5 es carboxilo, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, alquilo sustituido con Ar o Het, alquenilo sustituido con Ar o Het, alquinilo sustituido con Ar o Het, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, OAr, OHet, o Het que está sustituido con SO_2R^{11} o $-CXR^{11}$.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de R^1, R^3, R^4 y R^5 es carboxilo, un alcoxicarbonilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, $CONR^6R^7$, NR^2COR^8, NR^2CSR^8, $NR^2CONR^2R^9$, $NR^2CSNR^2R^9$, $NR^2SO_2R^{10}$, $NR^2CONR^6R^7$, $NR^2CSNR^6R^7$, NR^2R^9, SO_2R^{10}, SOR^{10}, un alquenilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, alquilo sustituido con Ar o Het, alquenilo sustituido con Ar o Het, alquinilo sustituido con Ar o Het, un cicloalquenilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, un cicloalquenilalquilo que tiene entre 6 y 9 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un hidroxialcoxilo fluorado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono, OAr, OHet, o Het que está sustituido con SO_2R^{11} o $-CXR^{11}$;

R^6 y R^7 son cada uno independientemente, H, un alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, un cicloalquilo que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono, o un cicloalquilalquilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, o R^6 y R^7 son juntos un grupo alquileno que contiene entre 4 y 6 átomos de carbono que forma un anillo con el átomo de N;

R^9 es Ar o Het; y

Het es un grupo heterocíclico, que está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente no saturado, que tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo, en el que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que no está sustituido o está sustituido con uno o más halógenos, un arilo que tiene entre 6 y 10 átomos de carbono, y está opcionalmente sustituido, un alquilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, un alcoxilo que tiene entre 1 y 8 átomos de C, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, un monoalquilamino que tiene entre 1 y 8 átomos de C, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de C, SO_2R^{11}, $-CXR^{11}$, o combinaciones de éstos.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de R^1, R^3, R^4 y R^5 es un alquinilo que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono, un hidroxialquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, o Ar-alquinilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula I, A tiene las fórmulas (a) o (c), X es O, R^2 es H o alquilo, y R^1 y R^4 son cada uno F, Cl, CN, NO_2, NH_2, alquilo fluorado, alcoxilo, alcoxilo fluorado, hidroxialquilo fluorado, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalcoxilo, Ar, Ar-alquinilo, o Het.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE R^1 y R^4 se seleccionan cada uno entre F, Cl, CN, NO_2, NH_2, CF_3, OCH_3, OC_2H_5, OCF_3, 2,2,2,-trifluoro-1-hidroxil-1-(trifluorometil)etilo, etinilo, propinilo, pentinilo, ciclopentil, ciclohexilo, ciclopropilmetoxilo, fenilo, feniletinilo, dihidropiranilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, o morfolinilo.

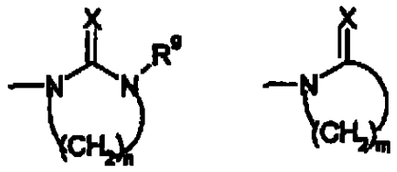
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE A tiene la fórmula (c) y R^4 es CN, alcoxilo, alcoxilo fluorado, y cicloalquilalcoxilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula Ia o Ij, donde R^1 y R^4 son cada uno

F,Cl, CN, NO_2, NH_2, alquilo fluorado, alcoxilo, alcoxilo fluorado, hidroxialquilo fluorado, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalcoxilo, Ar, Ar-alquinilo, o Het.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de R^1, R^3 o R^4 es COH, NR^6R^7, donde al menos uno de R^6 y R^7 es distinto de alquilo, o NR^2COOR.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de R^1, R^3 o R^4 se selecciona entre las siguientes fórmulas



15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene 2 ó 3 de los sustituyentes R^1, R^3 o R^4.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R^2 es un alquilo fluorado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE al menos uno de R^6 y R^7 es un alcoxialquilo que tiene entre 2 y 8 átomos de carbono.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene al menos un grupo R^9 que es Ar-alquilo, donde la porción de alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene al menos un Het que es un grupo heterocíclico, que está completamente saturado, parcialmente saturado o completamente no saturado, que tiene entre 5 y 10 átomos en el anillo, en el que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y que está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre OH, un alcoxicarbonilalquilo que tiene 3 y 8 átomos de carbono, y piperidiniletilo

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula I y A tiene la subfórmula (a), y está

unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula I y A tiene la subfórmula (b), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula I y A tiene la subfórmula (c), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula I y A tiene la subfórmula (d), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula II y A tiene la subfórmula (a), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula II y A tiene la subfórmula (b), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula II y A tiene la subfórmula (c), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula II y A tiene la subfórmula (d), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula III y A tiene la subfórmula (a), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula III y A tiene la subfórmula (b), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO

576

PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula III y A tiene la subfórmula (c), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula III y A tiene la subfórmula (d), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula IV y A tiene la subfórmula (a), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula IV y A tiene la subfórmula (b), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 4 ó 7.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula IV y A tiene la subfórmula (c), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto tiene la fórmula IV y A tiene la subfórmula (d), y está unido al resto del compuesto a través de su posición 3, 4 ó 7.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE X es O.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el alquilo en cada caso es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o ter-butilo.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el alcoxilo en cada caso es metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, isobutoxilo y sec-butoxilo.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el cicloalquilo en cada caso es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexil.o

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO

PORQUE el Ar en cada caso es fenilo, naftilo o bifenilo, que no está sustituido o está stsituido con uno o más grupos halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, nitro, metilendioxilo, etilendioxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxilo, carboxilo, ciano, acilo, alcoxicarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxilo o aciloxilo.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE Het en cada caso es dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morpholinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, o naftiridinilo, que en cada caso no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos halógeno, arilo, alquilo, alcoxilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino o dialquilamino.

42. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE Het en cada caso es 2-furilo, 3-furilo, 2-quinolinilo, 1,3-benzodioxilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 1,3-tiazolil-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 2-benzofuranilo, 2-benzotiofenilo, 3-tienilo, 2,3-dihidro-5-benzofuranilo, 4-indoilo, 4-piridilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 3-indoilo, 2-pirrolilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 5-indolilo, 1,5-benzoxepin-8-ilo, 3-piridilo, 6-cumarinilo, 5-benzofuranilo, 2-isoimidazol-4-ilo, 3-pirazolilo o 3-carbazolilo, que en cada caso no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos halógeno, arilo, alquilo, alcoxilo, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino o dialquilamino.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se selecciona entre:

formhidrato de ácido 3-{[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-6-carboxílico,

ácido 3-{[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-6-carboxílico,

6-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(ciclohex-1-en-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(ciclohex-1-en-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-cloro-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-cloro-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxamida,

clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fenoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fenoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-piperidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-piperidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-pirrolidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(l-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(pent-1-in-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(pent-1-in-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(feniletinil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(feniletinil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

hidrotrifluoroacetato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclopentil-1H-iridazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida,

clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-morfolin-4-il-1H-indazol-3-carboxamida,

hidrotrifluoroacetato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-piperidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2.2]oct-3-il]-6-piperidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-pirrolidin-1-il-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

clorhidrato de N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-cloro-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-cloro-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-nitro-1H-indazol-3-carboxamida,

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

clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

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

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(l-metil-1H-imidazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(morfolin-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(prop-1-in-1-il)-1H-indazol-3-

carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(prop-1-in-1-il)-1H indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-(trifluorometil)etil]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciano-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-ciclohexil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]6-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2,2]oct-3-il]-6-nitro-1H-indazol-3-carboxamida, y sales de éstos aceptables para el uso fisiológico.

44. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se selecciona entre:

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1-etil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1-ciclopentil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(nitro)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(hidroxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(hidroxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-(nitro)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-bromo-5-metoxi-1H-indazol-3-

carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-bromo-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-4-nitro-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(nitro)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(nitro)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(hidroxi)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(formyl)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(hidroximetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(ciclopentilamino)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-4-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-4-(2-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-metoxi-4-(2-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(propil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(etil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(butil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-ciclopropil-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-etil-5-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(metil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-etinil-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(359-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1,2-

benzisotiazol-3-carboxamida;

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(2-metoxietil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida;

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

5-amino-N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

5-amino-N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

4-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

6-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

6-amino-N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

7-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(ciclopropilmetil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(4-metoxifenil)acetil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(trifluoroacetil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(etilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(metilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(etilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(etilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(etilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(metilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(metilsulfonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-[(metilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(bencilsulfonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[({[2-(2,6-diclorofenil)etil]amino}carbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-({[(3-cianofenil)amino]carbonil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(1[2-(4-florofenil)etil]amino}carbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-yl]-6-({[(-ildimetilfenil)amino]carbonil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-({[(2,5-dimetilfenil)amino]carbonil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-({[(4-metilbencil)amino]carbonil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[({[2-(4-metilfenil)etil]amino}carbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[({[2-(3-metoxifenil)etil]amino}carbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopentilamino)carbonil]amino-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(propilamino)carbonil]amino}-1,2-

benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(4-fluorobencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(3-metoxibencil)amino]carbonil}indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(ciclopentilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(3-metoxibencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(4-fluorobencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(propilamino)carbonil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(propilamino)carbonil]amino indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(4-fluorobencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(4-fluorobencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(ciclopentilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-ilamino)-l, 2-benzisotiazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[l-(2-piperidin-1-iletil)-1H-1, 2,3-triazol-4-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de [4-(3-{[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-6-il)-1H-1, 2,3-triazol-1-il]acetato de etilo,

formhidrato de (3-{[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-5-il)carbamato de bencio,

(3-{[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-5-il)carbamato de vinilo, y

sales de éstos aceptables para el uso fisiológico.

45. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto se selecciona entre:

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-oxazol-2-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-bromo-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1, 8-dihidropirrolo [3,2-g]indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-bencil-6-(difluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(difluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(difluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-7-fluoro-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-4-fluoro-5-metoxi-1H-indazol-3-

carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(difluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(difluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-ciclopropil-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-5-(3-tienil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(metiloxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(hidroxi)pirrolidin-1-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(1-metilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-carboxamida,

clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-(1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilmetil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-(1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilmetil)-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(ciclopropilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(ciclopentiloxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3 S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(ciclopropilmetoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3s)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(benciloxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2,3-dihidro-1H-inden-2-iloxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[2-(dimetilammino)etoxi]-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-1-(etil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1-(etil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(dimetilamino)metil]-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(dietilamino)metil]-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(pirrolidin-1-il)metil]-1H-

indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(1-bencilpirrolidin-3-il)oxi]-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-etil-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-etil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-ciclopropilmetil-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-ciclopropilmetil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N-ciclopropilmetil-5-trifluorometoxi-1H-indazol-3-carboxamida,

clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-ciclopropilmetil-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(32-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-formylciclohex-1-en-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(2-metoxietoxi) propoxi]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(4-etilpiperazin-1-il)-l, 2-

benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[4-(3-furoyl) piperazin-1-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-etoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-etoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

6-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,

5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(etil)-1H-indazol-3-carboxamida,

6-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(etil)-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de 4-[(3-{[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-5-il) amino]butanoato de metilo,

diformhidrato de 4-[(3-{[(33)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-6-il) amino]butanoato de metilo,

formhidrato de {2-[(3-{[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1,2-benzisotiazol-6-il)amino]etil} propilcarbamato de ter-butilo,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(1,3-tiazol-2-ilmetil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(dimetilamino)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2-metoxietil)-5-[(2-metoxietil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{[2-(dietilamino)-2-

oxoetil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(butilamino)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3`1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilmetil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(dimetilamino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3r)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(dietilamino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

diformhidrato de 5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(trifluoroacetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilcarbonil)-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-[(4-metoxifenil)acetil]-5-{[(4-metoxifenil)acetil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de 6-(acetilamino)-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{[(dimetilamino)sulfonil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

diformhidrato de 5-amino-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(bencilsulfonil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-6-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

N-(3)-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N(l)-(3-metoxibencil)-5-({[(3-metoxibencil)amino]carbonil}amino)-1H-indazol-1,3-dicarboxamida,

N(3)-[(3y)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N(1)-(4-fluorobencil)-5-({[(4-fluorobencil)amino]carbonil}amino)-ll-indazol-1,3-dicarboxamida,

formhidrato de N(3)-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N(1)-ciclopentil-5-{[(ciclopentilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-1,3-dicarboxamida,

N(3)-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-N(1)-propil-5-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-1,3-dicarboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-({[(ciclopropilmetil)amino]carbonotioil} amino)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-({[(ciclopropilmetil)amino]carbonotioil}amino)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(propilmetilamino)carbonotioil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3s)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-{[(ter-butilamino)carbonotioil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(sec-butilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-etil-6-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-5-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3s)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-{[(propilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(etil)-5-[(propilamino)carbonil]aminoindazol-3-carboxamida,

formhidrato de {3-{[(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1H-indazol-5-il}carbamato de isopropilo,

formhidrato de {3-f [(3R)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-[(isopropilamino)carbonil]-1H-indazol-5-il}carbamato de isopropilo,

N-[(3S)-1-óxido-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1H-indazol-3-carboxamida,

bromhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida,

bromhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-hidroxi-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-{[(dietilamino)carbonil]amino}-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(pirrolidin-1-ilcarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(pirrolidin-1-ilcarbonil)amino]-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxo-4-fenilpirrolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(35)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(2-oxo-3-propilimidazolidin-1-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[2-(propilamino)etil]amino}-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-isopropil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(3-propil-2-oxoimidazolidin-1-

il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-bromo-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-bromo-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-isopropil-2-oxoimidazolidin-1-il)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-(3-propil-2-oxoimidazolidin-1-yl)-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de 6-[aceti(metil)amino]-N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[metil(propionil)amino]-1,2-benzisotiazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-metoxi-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1-etil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-etil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-ciclopropilmetil-1H-indazol-3-carboxamida,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]bct-3-il]-1-(2-metoxietil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(ciclopropilmetil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il3-1-(tetrahidrofuran-3-il)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-5-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]-1-etil-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de 3-[3-1[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-ilamino]carbonil}-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de ter-butilo,

N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-pirrolidin-3-il-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-6-(1,3-tiazol-2-il)-1-(2-tienilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

formhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2,2,2]oct-3-il]-1-(2-fenoxietil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida, y

sales de éstos aceptables para el uso fisiológico.

46. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45 y un vehículo aceptable para el uso farmacéutico.

47. Un método para activar/estimular selectivamente receptores nicotínicos α-7 en un paciente, donde esta activación/estimulación tiene un efecto terapéutico, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

48. Un método para tratar un paciente que sufre, una enfermedad psicótica, una enfermedad neurodegenerativa que comprende una disfunción del sistema colinérgico, y una condición de alteración en la memoria y/o la cognición, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

49. El método de acuerdo con la reivindicación 48, CARACTERIZADO PORQUE el paciente sufre esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, depresión maníaca, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de

Huntington, enfermedad de Alzheimer, demencia de Lewy Body, esclerosis lateral amiotrófica, alteración de la memoria, pérdida de memoria, déficit cognitivo, déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

50. Un método para tratar un paciente que sufre demencia y/u otra condición con pérdida de memoria, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

51. Un método para tratar un paciente que sufre una alteración de la memoria debida a una alteración cognitiva leve debida al envejecimiento, a la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, la depresión, el envejecimiento, el trauma cefálico, la apoplejía, la hipoxia en el CNS, la senilidad cerebral, la demencia por infarto múltiple, el VIH y las enfermedades cardiovasculares, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

52. Un método para tratar y/o prevenir la demencia en un paciente que sufre la enfermedad de Alzheimer, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45, para inhibir la unión de un péptido beta amiloide con los receptores nACh.

53. Un método para tratar el abandono del alcohol en un paciente, o para tratar un paciente sometido a una terapia anti-intoxicación, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

54. Un método para tratar un paciente, con el fin de proporcionar neuroprotección contra el daño asociado con la apoplejía y la isquemia, y la excitotoxicidad inducida por glutamato, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con

una de las reivindicaciones 1 a 45.

55. Un método para tratar un paciente que sufre adicción a la nicotina, dolor, jetlag, obesidad y/o diabetes, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

56. Un método para inducir el abandono del hábito de fumar en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

57. Un método para tratar un paciente que sufre alteración cognitiva leve (MCI), demencia vascular (VaD), declinación cognitiva relacionada con la edad (AACD), amnesia asociada con cirugía a corazón abierto, paro cardiaco, anestesia general, déficits de memoria originados en la exposición a agentes anestésicos, alteración cognitiva inducida por privación 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, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

58. Un método para tratar la pérdida de memoria CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

59. Un método para tratar un paciente que sufre una alteración en la memoria CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

60. Un método de acuerdo con la reivindicación 59, CARACTERIZADO PORQUE dicha alteración en la memoria se debe a una actividad incrementada del receptor nicotínico de acetilcolina.

61. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o una

condición que es el resultado de una disfunción de la transmisión del receptor nicotínico de acetilcolina en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

62. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o una condición que es el resultado de receptores nicotínicos de acetilcolina defectuosos o con un funcionamiento incorrecto en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

63. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o una condición que es el resultado de una transmisión suprimida del receptor nicotínico de acetilcolina en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

64. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad o una condición que es el resultado de la pérdida de sinapsis colinérgicas en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

65. Un método para proteger las neuronas en un paciente de la neurotoxicidad inducida por la activación de receptores α7nACh, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

66. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad neurodegenerativa mediante la inhibición de la unión de los péptidos Aβ a los receptores α7nACh en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

67. Un método para tratar un paciente que sufre una enfermedad inflamatoria,

CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 45.

68. Un método de acuerdo con la reivindicación 67, CARACTERIZADO PORQUE dicha enfermedad inflamatoria es artritis reumática, diabetes o sepsis.

69. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 47 a 68, CARACTERIZADO PORQUE dicho paciente es un ser humano.

604

Rad: 06-106716- -00000-0000
Fec: 2006-10-25 17:08:57 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE/MI
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios: 606

nercio
ENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 25 OCT 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

605

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-108716- -00000-0000
Fec 2006-10-25 17:08:57 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE(I)
Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios. 606

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

25-10-06

① **SOLICITUD DE**

[X] Patente d e Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo I [ ] Capitulo II

② **SOLICITANTE (71)**

Nombre: MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION
Dirección: 100 PHILIPS PARKWAY MONTVALE, NJ07645
Teléfono: Fax:
E-Mail:
Domicilio: MONTVALE, NEW JERSEY ESTADOS UNIDOS

IDENTIFICACI N
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Número:

③ **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO
Dirección: CRA. 9 No 73 24 BOGOTA COLOMBIA
Teléfono: 310 7055 Fax: 310 6657
E Mail: mjaramillo @gomezpinzon com

IDENTIFICACION
C C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Número: 80 421 942 TP: 74 555 C.S.J

④ **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre:
1 XIE WENGE
2 HERBERT BRIAN
3 SCHUMACHER RICHARD
4 NGUYEN TRUC MINH
5 MA JIANGUO
6 GAUSS CARLA MARIA
7 TEHIM ASHOK

Dirección:
1 2347 PENBROKE COURT; MAHWAH, NJ. 07430
2 3 GRANDVIEW AVE. STOCKHOLM, NJ. 07460
3 16 DOROTHY DRIVE, MONROE NY 10950
4 3 EAST 101 ST STREET APT. 5E NEW YORK, NY 10029
5 7 MIDDLE STREET NATICK, MASSACHUSETTS 01760
6 35A HILLSIDE TERRACE, WHITE PLAINS, NEW YORK 10601
7 246 N WALNUT STREET RIDGEWOOD NJ 07450

Domicilio:
NEW JERSEY ESTADOS UNIDOS
NEW JERSEY ESTADOS UNIDOS
NEW YORK, ESTADOS UNIDOS
NEW YORK, ESTADOR UNIDOS
MASSACHUSETTS ESTADOS UNIDOS
NEW YORK, ESTADOS UNIDOS
NEW JERSEY ESTADOS UNIDOS

IDENTIFICACION
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Número:

⑤ **PTC (86)**

Solicitud internacional No PCT/US2005/010120 Fecha 25/03/2005
Publicación Internacional No WO2005/092890 A2 Fecha 06/10/2005

⑥ **Titulo (54)** PCT INDAZOLES, BENZOTIAZOLES, BENZOISOTIAZOLES, BENZISOXAZOLES Y PREPARACION Y USOS DE ESTOS

⑦ **Clasificación Internacional (51)**

606.

(8) Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	ESTADOS UNIDOS ESTADOS UNIDOS	25/03/2004 25/03/2004	60/555951 60/616033

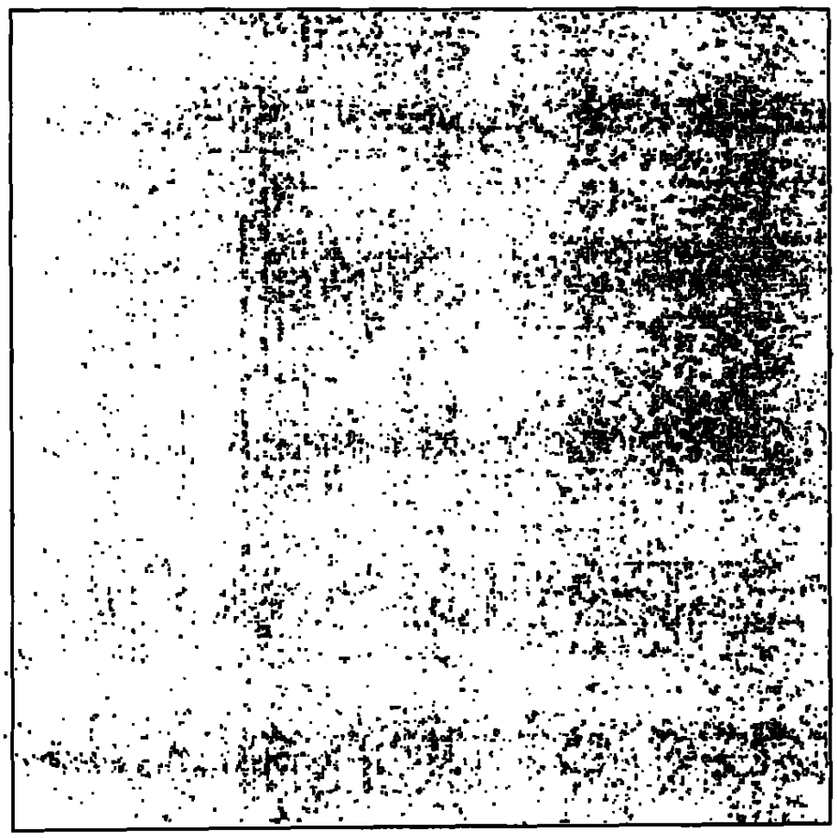
(9) Comprobante de pago No. _____ Fecha: OCTUBRE DE 2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

(10) **Anexos**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [ ] Poderes, si fuere el caso
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(12) solicito la concesión de la patente

NOMBRE: MAURICIO TARAMILLO CAMPUZANO

FIRMA:

C.C. 80.421.942 USAQUÉN T.P. 74.555 C.S.J.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

607

Bogotá,
2020

Doctor(a)
JARAMILLO CAMPUZANO MAURICIO

REFERENCIA	Radicación No.	06 108716
	Solicitud internacional	PCT/US2005/010120
	Fecha inicio fase nacional	25/10/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2332

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. El solicitante debe presentar el resumen para efectos posteriores de publicación.

3. En la documentación allegada no se evidencia la existencia y representación de la sociedad solicitante, por lo tanto debe allegar el documento que así lo acredite.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 FEB. 2007
lerazo

IT AFFAIR 448

608

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 82.168
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2006

C O N S I G N A C I O N

[redacted]LTANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
[redacted]INZON Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45283025	24/10/2006	943,000.00

C O N C E P T O

[redacted].	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____