

04



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

2011-11-15

Delegatura de propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

- PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL -

06-122962

21 EXPEDIENTE No.

54 TÍTULO 1H-INDAZOLES, BENZOTIAZOLES, 1,2-BENZOISOXAZOLES, 1,2-BENZOISOTIAZOLES Y CROMONAS Y PREPARACION Y USOS DE LOS MISMOS

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/4985 // A61K31/551  
A61P25/28

71 SOLICITANTE MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION

DOMICILIO 100 Philips Parkway, Montvale, NJ 07645, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 APODERADO DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

22 BOGOTÁ, D. C.,

06 DIC 2006

FIN 07-12-2006

Actuado en el Cap I y Cap II

SS

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

## SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION**  
Dirección: **100 Phillips Parkway, Montvale, NJ 07645, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**  
Nacionalidad o Domicilio: **Montvale, NJ, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**  
Lugar de Constitución: **ESTADOS UNIDOS AMERICA**

Teléfono

Fax

E-mail

## IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número:

③

REPRESENTANTE  
O APODERADO (74)Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**Teléfono: **610 7420**Fax: **610 0706**

E-mail

**info@castellanosvco.com**

## IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

**39779 654**

TPA

**70,819**

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: **VER ANEXO # 1**

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio

⑤

PCT (88)

Solicitud Internacional No.

**PCT/US2006/016937**

Fecha

**06/05/2006**

Publicación Internacional No.

**WO 2006/111038**

Fecha

**24/11/2005**

⑥

Título (54)

**1H-INDAZOLES, BENZOTIAZOLES, 1,2-BENZOISOXAZOLES, 1,2-BENZOISOTIAZOLES  
Y CROMONAS Y PREPARACION Y USOS DE LOS MISMOS**

⑦

Clasificación Internacional (51)

**C07D 471/08, 487/08, A61K 31/4985, 31/551, A61P 25/28**

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐**US****07/03/2004****60/568,698****US****27/05/2004****60/574,712****US****10/11/2004****60/626,489**

⑨

Comprobante de pago No.

**08-91,277**

Fecha

**Noviembre 28 de 2006**

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

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ 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 12x12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos 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
- ☒ Otros Tarjeta Propietario, Tarjeta Temática, Extracto para la Publicación, disquet con el extracto para la publicación

11

FIGURA CARACTERÍSTICA.

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

Margarita Castellanos

C.C. No. 99.779.854. Uruquén - TPA 70 819 C.S.

06 DEC. 2006

**CASTELLANOS & CO LTDA**  
**ABOGADOS**  
**Calle 94 A No. 7 A-09**  
**Bogotá, D.C. – COLOMBIA**

**ANEXO # 1**  
**INVENTOR(ES) (72)**

|          | <b>NOMBRE</b>             | <b>DIRECCION</b>                                                                                            | <b>NACI NALIDAD<br/>O D MICILIO</b> |
|----------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>1</b> | <b>XIE, Wenge</b>         | <b>2347 Pembroke Court Mahwah, New Jersey<br/>07430, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</b>                          | <b>ESTADOUNIDENSE</b>               |
| <b>2</b> | <b>HERBER, Brian</b>      | <b>3 Grandview Avenue Stockholm, New Jersey<br/>07480, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</b>                        | <b>ESTADOUNIDENSE</b>               |
| <b>3</b> | <b>SHUMACHER, Richard</b> | <b>16 Dorothy Drive Monroe, New York 10950,<br/>ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</b>                               | <b>ESTADOUNIDENSE</b>               |
| <b>4</b> | <b>NGUYEN, Truc Minh</b>  | <b>3 East 101<sup>st</sup> Street, Apt. 5E, New York, New<br/>York 10029, ESTADOS UNIDOS DE<br/>AMERICA</b> | <b>ESTADOUNIDENSE</b>               |
| <b>5</b> | <b>GAUSS, Carla María</b> | <b>35 A Hildside Terrace White Plains, New<br/>York 10601, ESTADOS UNIDOS DE<br/>AMERICA</b>                | <b>ESTADOUNIDENSE</b>               |
| <b>6</b> | <b>TEHIM, Ashok</b>       | <b>246 N. Walnut Street Ridgewood, New<br/>Jersey , ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</b>                           | <b>CANADIENSE</b>                   |
| <b>7</b> | <b>MA, Jianguo</b>        | <b>7 Middle Street Natick, MA 01760, ESTADOS<br/>UNIDOS DE AMERICA</b>                                      | <b>CANADIENSE</b>                   |

60894

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-122962-0000-0000  
Fec: 2006-12-08 16:05:03 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 11 PATENTENYB  
Evo: 379 FASENACIONALI  
Act 411 PRESENTACION Folios: 284

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 91,277  
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2006

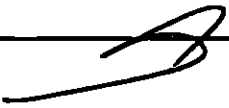
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| ALVARO CASTELLANOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 50962579 | 28/11/2006 | 4,063,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | 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. \_\_\_\_\_



(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
24 November 2005 (24.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2005/111038 A2

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07D 471/08,  
487/08, A61K 31/4985, 31/551, A61P 25/28

[CA/US]: 246 N. Walnut Street, Ridgewood, NJ 07450  
(US).

(21) International Application Number:  
PCT/US2005/015937

(74) Agents: HEANEY, Brian, P. et al.; Miller, White, Ze-  
lano & Branigan, P.C., Arlington Courthouse Plaza 1, Suite  
1400, 2200 Clarendon Boulevard, Arlington, VA 22201  
(US).

(22) International Filing Date: 6 May 2005 (06.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/568,696 7 May 2004 (07.05.2004) US  
60/574,712 27 May 2004 (27.05.2004) US  
60/626,469 10 November 2004 (10.11.2004) 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, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, 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.

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

(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).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): XIE, Wenge  
[CN/US]; 2347 Pembroke Court, Mahwah, NJ 07430  
(US). HERBERT, Brian [US/US]; 3 Grandview Avenue,  
Stockholm, NJ 07460 (US). SCHUMACHER, Richard,  
A. [US/US]; 16 Dorothy Drive, Monroe, NY 10950 (US).  
MA, Jiansuo [CA/US]; 20C Rolling Ridge Road, Mont-  
vale, NJ 07645 (US). NGUYEN, Truc, Minh [US/US];  
3 East 101st St., Apt. 5E, New York, NY 10029 (US).  
GAUSS, Carla, Maria [US/US]; 4 Washington Square  
Village #5P, New York, NY 10012 (US). TEHIM, Ashok

Published:

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

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

WO 2005/111038 A2

(54) Title: 1H-INDAZOLES, BENZOTHAZOLES, 1,2-BENZOISOXAZOLES, 1,2-BENZOISOTHAZOLES, AND  
CHROMONES AND PREPARATION AND USES THEREOF

(57) Abstract: The present invention relates generally to the field of ligands for nicotinic acetylcholine receptors (nAChR), activa-  
tion 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 (indazoles and benzothiazoles), which act as ligands for the  
 $\alpha 7$  nAChR subtype, methods of preparing such compounds, compositions containing such compounds, and methods of use thereof.

**1H-INDAZOLES, BENZOTHAZOLES, 1,2-BENZOISOXAZOLES,  
1,2-BENZOISOTHAZOLES, AND CHROMONES AND  
PREPARATION AND USES THEREOF**

5

This application claims the benefit of U.S. provisional application Serial No. 60/568,696, filed May 7, 2004, U.S. provisional application Serial No. 60/574,712, filed May 27, 2004, and U.S. provisional application Serial No. 60/629,469, filed November 10, 2004, the entire disclosures of which are hereby incorporated by reference.

10

**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  $\alpha 7$  nAChR subtype, methods of preparing such compounds, compositions comprising such compounds, and methods of use thereof.

15

**BACKGROUND OF THE INVENTION**

20

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.

25

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

30

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.

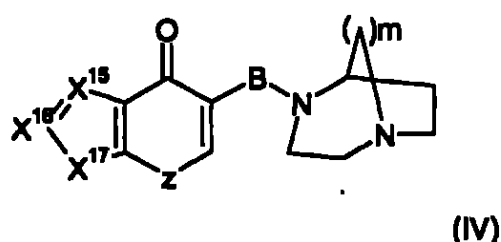
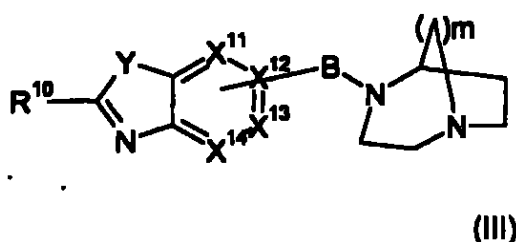
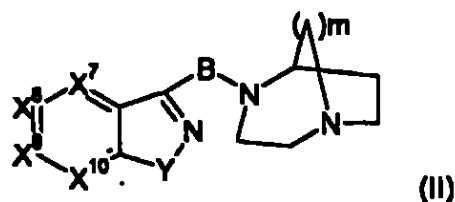
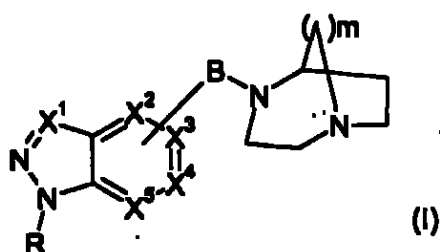
The nicotinic alpha-7 receptor channel is expressed in various brain regions and is believed to be involved in many important biological processes in the central nervous system (CNS), including learning and memory. Nicotinic alpha-7 receptors are localized on both presynaptic and postsynaptic terminals 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  $\alpha 7$  nAChR subtype, for the treatment of disease conditions associated with defective or malfunctioning nicotinic acetylcholine receptors.

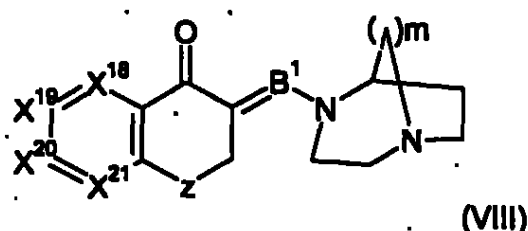
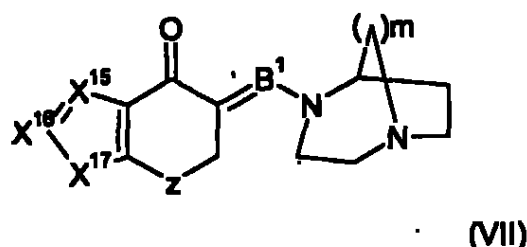
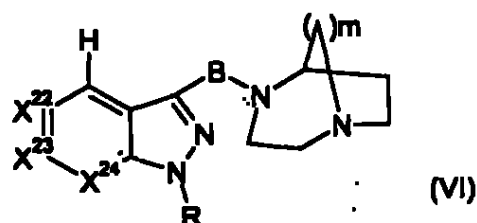
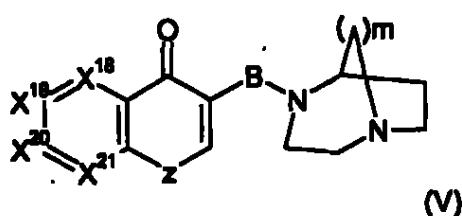
### SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to novel compounds, which act as ligands for the  $\alpha 7$  nAChR 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, IV, V, VI, VII or VIII:





wherein

$X^1$  is CH or  $CR^1$ ;

$X^2$  to  $X^5$  are each, independently, N, CH,  $CR^1$ , or C-, wherein -C represents the point of attachment of group B, and wherein at most one of  $X^2$  to  $X^5$  is N, and one of  $X^2$  to  $X^5$  is -C (preferably  $X^3$  or  $X^4$ ), preferably  $X^1$  is CH, or  $CR^1$ ,  $X^2$  and  $X^5$  are N or CH, and  $X^3$  and  $X^4$  are N, CH,  $CR^1$ , or C-;

$X^7$  to  $X^{10}$  are each, independently, N, CH, or  $CR^2$ , wherein at most one of  $X^7$  to  $X^{10}$  is N;

$X^{11}$  to  $X^{14}$  are each, independently N, CH,  $CR^3$ , or C-, wherein -C represents the point of attachment of group B, and wherein at most one of  $X^{11}$  to  $X^{14}$  is N, and one of  $X^{11}$  to  $X^{14}$  is -C (preferably  $X^{12}$  or  $X^{13}$ );

$X^{15}$  to  $X^{17}$  are each, independently N, O, S, CH, or  $CR^4$ ;

$X^{18}$  to  $X^{21}$  are each, independently N, CH, or  $CR^5$ , wherein at most one of  $X^{18}$  to  $X^{21}$  is N;

5  $X^{22}$  and  $X^{23}$  are each, independently, CH or  $CR^{12}$ , wherein at least one of  $X^{22}$  or  $X^{23}$  is  $CR^{12}$ ;

$X^{24}$  is either CH or N;

10 B is  $CH_2$ , C=O, or C=S;

B<sup>1</sup> is CH;

Y is O or S;

15 Z is O or  $NR^{11}$ ;

m is 1 or 2;

20 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, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, or  $C_{1-6}$ alkyl-Ar (e.g., benzyl),

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  and  $R^5$  are each, independently,

25  $C_{1-6}$ -alkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cycloalkyl,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, or combinations thereof (e.g.,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CF_3$ ),

30  $C_{2-6}$ -alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cycloalkyl,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, or combinations thereof (e.g.,  $C_2H_5$ ,  $C_3H_5$ ),

$X^{18}$  to  $X^{21}$  are each, independently N, CH, or CR<sup>3</sup>, wherein at most one of  $X^{18}$  to  $X^{21}$  is N;

5  $X^{22}$  and  $X^{23}$  are each, independently, CH or CR<sup>12</sup>, wherein at least one of  $X^{22}$  or  $X^{23}$  is CR<sup>12</sup>;

$X^{24}$  is either CH or N;

10 B is CH<sub>2</sub>, C=O, or C=S;

B<sup>1</sup> is CH;

Y is O or S;

15 Z is O or NR<sup>11</sup>;

m is 1 or 2;

20 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, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, or C<sub>1-6</sub>alkyl-Ar (e.g., benzyl),

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each, independently,

25 C<sub>1-6</sub>-alkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>),

30 C<sub>2-6</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>),

C<sub>2-6</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Si(R<sup>8</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., C<sub>2</sub>H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>),

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl),

C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof, and/or substituted in the alkyl portion one or more times by one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.),

halogen (e.g., F, Cl, Br, I),

CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COOR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSOR<sup>7</sup>, OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

Ar (e.g., phenyl),

Het (e.g., thienyl), or

OR<sup>9</sup> (e.g., hydroxyl, alkoxy, cycloalkyloxy, cycloalkylalkoxy);

**R<sup>3</sup>** is halogen (e.g., F, Cl, Br, I), OR<sup>16</sup> (e.g., OCH<sub>3</sub>, cyclopropyloxy, cyclopropylmethoxy, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, hydroxyethoxy), CN, nitro, alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), halogenated alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CF<sub>3</sub>), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl), cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl), hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., hydroxymethyl, hydroxyethyl), NH<sub>2</sub>, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms (e.g., methylamino), dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms (e.g., dimethylamino), Ar (e.g., phenyl) or Het;

**R<sup>6</sup>** and **R<sup>7</sup>** are each independently

H,  
C<sub>1-6</sub>-alkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms (e.g., diethylamino), C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>),

C<sub>3-6</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms (e.g., diethylamino), C<sub>3-6</sub>-cycloalkyl, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>),

C<sub>3-6</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms (e.g.,

diethylamino), C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Si(R<sup>8</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>),

5 C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms (e.g., diethylamino), C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl),

10 C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms (e.g., diethylamino), C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Ar, Het, or combinations thereof, and/or substituted in the alkyl portion  
15 one or more times by one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms (e.g., diethylamino), C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.),

20

Ar, or

Het;

25 R<sup>8</sup> is C<sub>1-6</sub>-alkyl (e.g., CH<sub>3</sub>);

R<sup>9</sup> is H,

30 C<sub>1-6</sub>-alkyl which is unsubstituted or substituted one or more by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>),

C<sub>3-6</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>).

5

C<sub>3-6</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>).

10

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl).

15

C<sub>4-8</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.).

20

Ar, or

Het;

25

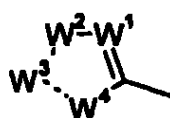
R<sup>10</sup> is H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), halogenated alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CF<sub>3</sub>), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl), or cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.);

30

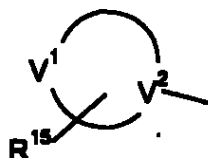
R<sup>11</sup> is H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms (which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, OR<sup>16</sup>, C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

Ar, or Het), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms (which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, or Het), cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.), Ar or Het (e.g., CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>, cyclopropyl, cyclopentyl, phenyl);

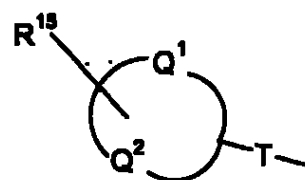
R<sup>12</sup> is C<sub>1-6</sub>-alkoxy which is substituted one or more times by F, or is selected from Formulae IX-XI



(IX)



(X)



(XI)

wherein Formula IX represents a 5-membered, unsaturated heterocycle in which the bond between W<sup>2</sup> and W<sup>3</sup> is a single bond and the, Formula X represents a 5-8-membered, heterocycle which is saturated or partially saturated and wherein the heterocyclic ring may be bridged by a divalent alkylene group having 1 to 3 carbon atoms, and Formula XI represents a 5-8-membered, heterocycle which is saturated, partially saturated, or unsaturated and wherein the heterocyclic ring may be bridged by a divalent alkylene group having 1 to 3 carbon atoms;

Q<sup>1</sup> is O, S, N, NR<sup>13</sup>, or SO<sub>2</sub>;

Q<sup>2</sup> is CH, CR<sup>14</sup>, CHR<sup>14</sup>, O, S, SO<sub>2</sub>, N, or NR<sup>13</sup>;

T is O or NR<sup>10</sup>;

V<sup>1</sup> is O, S, SO<sub>2</sub>, N, NR<sup>13</sup>, CR<sup>14</sup>, or CHR<sup>14</sup>;

$W^1$  is N;

$W^2$  and  $W^3$  are each, independently, O, S, N,  $NR^{13}$ , CH, or  $CR^1$ , in which the bond between  $W^2$  and  $W^3$  is a single bond and the bond between  $W^3$  and  $W^4$  is a double bond, or the bond between  $W^2$  and  $W^3$  is a double bond and the bond between  $W^3$  and  $W^4$  is a single bond;

$W^4$  is O, S, N, or  $NR^{13}$ ;

$V^2$  is C, CH, C-OH, or N;

$R^{13}$  is H,

$C_{1-4}$ -alkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-4}$ -cycloalkyl,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, or combinations thereof (e.g.,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CF_3$ ),

$C_{3-4}$ -alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-4}$ -cycloalkyl,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, or combinations thereof (e.g.,  $C_2H_3$ ,  $C_3H_5$ ),

$C_{3-4}$ -alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-4}$ -cycloalkyl,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ ,  $Si(R^8)_3$ , Ar, Het, or combinations thereof (e.g.,  $C_2H$ ,  $C_3H_3$ ),

$C_{3-4}$ -cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ , unsubstituted  $C_{3-4}$ -cycloalkyl,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl),

C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof, and/or substituted in the alkyl portion one or more times by one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.), SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.),

SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, CSOR<sup>6</sup>, COR<sup>7</sup>, CSR<sup>7</sup>,

Ar, or

Het;

R<sup>14</sup> is H,

C<sub>1-8</sub>-alkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>9</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>),

C<sub>2-8</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>9</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>),

C<sub>2-8</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>9</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., C<sub>2</sub>H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>),

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>9</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-

cycloalkyl,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ , Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl),

$\text{C}_{4-10}$ -cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion one or more times by F, Cl, Br, I, CN,  $\text{OR}^9$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , SH,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ , unsubstituted  $\text{C}_{3-8}$ -cycloalkyl,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ , Ar, Het, or combinations thereof, and/or substituted in the alkyl portion one or more times by one or more times by F, Cl, Br, I, CN,  $\text{OR}^{16}$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , SH,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cycloalkyl,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ , Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.).

halogen (e.g., F, Cl, Br, I),

CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{CSNR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{COOR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{COR}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CSR}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CSNR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{COOR}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CSOR}^7$ ,  $\text{OCONR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{OCSNR}^6\text{R}^7$ ,

Ar,

Het, or

$\text{OR}^9$ ;

$\text{R}^{15}$  is H,

$\text{C}_{1-6}$ -alkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN,  $\text{OR}^{16}$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , SH,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cycloalkyl,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ , Ar, Het, or combinations thereof (e.g.,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CF}_3$ ).

C<sub>2-8</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>),

5 C<sub>2-8</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Si(R<sup>8</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., C<sub>2</sub>H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>),

10 C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl),

15 C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof, and/or substituted in the alkyl portion one or more times by one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.),

20

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyloxy which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopropyloxy, cyclopentyloxy),

25

halogen (e.g., F, Cl, Br, I),

30 oxo, thio, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COOR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSOR<sup>7</sup>, OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

Ar,

Het, or

5

OR<sup>9</sup>;

R<sup>16</sup> is H,

10

C<sub>1-6</sub>-alkyl which is unsubstituted or substituted one or more by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>),

15

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl), or

20

C<sub>4-8</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.);

25

R<sup>17</sup> and R<sup>18</sup> are each independently H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), halogenated alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CF<sub>3</sub>), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl), or cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.);

30

R<sup>19</sup> is H or CONH-CH<sub>2</sub>-Ar,

Ar is an aryl group containing 6 to 10 carbon atoms which is unsubstituted or substituted one or more times by

- 5 alkyl having 1 to 8 carbon atoms,
- alkoxy having 1 to 8 carbon atoms,
- halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl),
- amino,
- cyano,
- 10 hydroxyl,
- nitro,
- halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms,
- halogenated alkoxy having 1 to 8 carbon atoms,
- hydroxyalkyl having 1 to 8 carbon atoms,
- 15 hydroxyalkoxy having 2 to 8 carbon atoms,
- alkenyloxy having 3 to 8 carbon atoms,
- monoalkylamino having 1 to 8 carbon atoms,
- dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms,
- 20 carboxy,
- alkoxycarbonyl,
- alkylaminocarbonyl,
- acylamido (e.g., acetamido),
- acyloxy (e.g., acetoxy),
- 25 alkylthio having 1 to 8 carbon atoms,
- alkylsulphinyl having 1 to 8 carbon atoms,
- alkylsulphonyl having 1 to 8 carbon atoms,
- sulfo,
- sulfonylamino,
- 30 Het,

cycloalkylamino wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 C atoms and is optionally substituted by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

aryloxy wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms (e.g., phenyl, naphthyl, biphenyl) and is optionally substituted by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

arylthio wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms (e.g., phenyl, naphthyl, biphenyl) and is optionally substituted by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

cycloalkyloxy wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 C atoms and is optionally substituted by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio, or

combinations thereof; and

Het is a heterocyclic group (e.g., furyl, thienyl, methylthienyl, bithienyl, benzylprazolyl, thiazolyl, imidazolyl, methylimidazolyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl), 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

alkyl having 1 to 8 carbon atoms,  
alkoxy having 1 to 8 carbon atoms,  
halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl),  
amino,  
cyano,  
hydroxyl,  
nitro,  
halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms,  
halogenated alkoxy having 1 to 8 carbon atoms,  
hydroxyalkyl having 1 to 8 carbon atoms,  
hydroxyalkoxy having 2 to 8 carbon atoms,  
alkenyloxy having 3 to 8 carbon atoms,  
monoalkylamino having 1 to 8 carbon atoms,  
dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms,  
carboxy,  
alkoxycarbonyl,  
alkylaminocarbonyl,  
acylamido (e.g., acetamido),  
acyloxy (e.g., acetoxy),  
alkylthio having 1 to 8 carbon atoms,  
alkylsulphinyl having 1 to 8 carbon atoms,  
alkylsulphonyl having 1 to 8 carbon atoms,  
sulfo,  
oxo,

sulfonylamino,

cycloalkylamino wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 carbon atoms and is optionally substituted by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

aryl containing 6 to 10 carbon atoms (e.g., phenyl, naphthyl, biphenyl) and is optionally substituted by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

aryl-alkylene group (e.g., benzyl, phenethyl, phenpropyl) wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms and the alkylene portion contains 1 to 4 carbon atoms and is unsubstituted or substituted one or more times by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 C atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

aryloxy wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms (e.g., phenyl, naphthyl, biphenyl) and is optionally substituted by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

arylthio wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms (e.g., phenyl, naphthyl, biphenyl) and is optionally substituted by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

cycloalkyloxy wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 carbon atoms and is optionally substituted by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

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), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio, or combinations thereof; and

pharmaceutically acceptable salts thereof.

According to a further aspect of the invention, the compounds are selected from Formulas I-VI, wherein

R is H, and

Het is a heterocyclic group (e.g., furyl, thienyl, methylthienyl, bithlenyl, benzylprazolyl, thiazolyl, imidazolyl, methylimidazolyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl), 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

alkyl having 1 to 8 carbon atoms,

alkoxy having 1 to 8 carbon atoms,

halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl),

amino,

cyano,

hydroxyl,

nitro,

halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms,

halogenated alkoxy having 1 to 8 carbon atoms,

hydroxyalkyl having 1 to 8 carbon atoms,

hydroxyalkoxy having 2 to 8 carbon atoms,

alkenylloxy having 3 to 8 carbon atoms,

monoalkylamino having 1 to 8 carbon atoms,

dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms,

carboxy,

alkoxycarbonyl,

alkylaminocarbonyl,

acylamido (e.g., acetamido),

acyloxy (e.g., acetoxy),

alkylthio having 1 to 8 carbon atoms,

alkylsulphinyl having 1 to 8 carbon atoms,

alkylsulphonyl having 1 to 8 carbon atoms,

sulfo,

sulfonylamino,

cycloalkylamino wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 carbon atoms and is optionally substituted by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

aryl containing 6 to 10 carbon atoms (e.g., phenyl, naphthyl, biphenyl) and is optionally substituted by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

aryl-alkylene group (e.g., benzyl, phenethyl, phenpropyl) wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms and the alkylene portion contains 1 to 4 carbon atoms and is unsubstituted or substituted one or more times by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 C atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

aryloxy wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms (e.g., phenyl, naphthyl, biphenyl) and is optionally substituted by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

arylthio wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms (e.g., phenyl, naphthyl, biphenyl) and is optionally substituted by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

cycloalkyloxy wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 carbon atoms and is optionally substituted by halogen (F, Cl, Br, or I, preferably F or Cl), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

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), alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio, or combinations thereof;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

According to a further aspect of the invention, the compounds of Formulas I-VI are selected from Formulas I-V, wherein R is H, and R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each, independently,

C<sub>1-4</sub>-alkyl (e.g., CH<sub>3</sub>) which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

5

C<sub>2-4</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

10

C<sub>2-4</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Si(R<sup>8</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof,

15

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

20

C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof, and/or substituted in the alkyl portion one or more times by one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.),

25

30

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyloxy which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

5

halogen (e.g., F, Cl, Br, I),

10

CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COOR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSOR<sup>7</sup>, OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

Ar,

Het, or

15

OR<sup>9</sup>;

20

R<sup>3</sup> is halogen (e.g., F, Cl, Br, I), OH, CN, nitro, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g., CF<sub>3</sub>), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms, halogenated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>), hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms, NH<sub>2</sub>, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, Ar or Het;

25

R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each independently

30

H,

C<sub>1-6</sub>-alkyl (e.g., CH<sub>3</sub>) which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms (e.g., diethylamino), C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>2-6</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms (e.g., diethylamino), C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>2-6</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms (e.g., diethylamino), C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Si(R<sup>b</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms (e.g., diethylamino), C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Si(R<sup>b</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms (e.g., diethylamino), C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Si(R<sup>b</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof, and/or substituted in the alkyl portion one or more

times by one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms (e.g., diethylamino), C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.),

Ar, or

Het;

R<sup>9</sup> is H,

C<sub>1-4</sub>-alkyl (e.g., CH<sub>3</sub>) which is unsubstituted or substituted one or more by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>3-6</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, SH, SR<sup>13</sup>, SOR<sup>13</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>3-6</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

5 C<sub>4-8</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms (e.g., OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

Ar, or

10 Het; and

R<sup>11</sup> is H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms (which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, or Het), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms (which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, or Het),  
15 Ar or Het.

According to a further aspect of the invention, the compounds are selected from Formulas I, II, IV and V, and at least one of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> is C<sub>1-6</sub>-alkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, C<sub>2-6</sub>-alkenyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, C<sub>2-6</sub>-alkynyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, or C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, and R<sup>16</sup> is other than H or C<sub>1-4</sub>-alkyl.

25 According to a further aspect of the invention, the compounds are selected from Formula III, R<sup>3</sup> is OR<sup>16</sup>, and R<sup>16</sup> is other than H, C<sub>1-4</sub>-alkyl, halogenated C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl or C<sub>4-8</sub>-cycloalkylalkyl.

30 According to a further aspect of the invention, the compounds are selected from Formulas I, II, IV and V and at least one of R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> is C<sub>1-6</sub>-alkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, C<sub>2-6</sub>-alkenyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, C<sub>2-6</sub>-

alkynyl which is substituted at least one time by  $OR^{16}$ ,  $C_{3-8}$ -cycloalkyl which is substituted at least one time by  $OR^{16}$ , or  $C_{4-10}$ -cycloalkylalkyl which is substituted at least one time by  $OR^{16}$ , and  $R^{16}$  is other than H or  $C_{1-4}$ -alkyl.

5 According to a further aspect of the invention, the compounds are selected from Formulas I, II, IV and V and at least one  $R^9$  is  $C_{1-6}$ -alkyl which is substituted at least one time by  $OR^{16}$ ,  $C_{2-6}$ -alkenyl which is substituted at least one time by  $OR^{16}$ ,  $C_{2-6}$ -alkynyl which is substituted at least one time by  $OR^{16}$ ,  $C_{3-8}$ -cycloalkyl which is substituted at least one time by  $OR^{16}$ , or  $C_{4-10}$ -cycloalkylalkyl which is substituted at least one time by  
10  $OR^{16}$ , and  $R^{16}$  is other than H or  $C_{1-4}$ -alkyl.

According to a further aspect of the invention, the compounds are selected from formula IV, Z is  $NR^{11}$ ,  $R^{11}$  is  $C_{1-4}$ -alkyl which is substituted at least one time by  $OR^{16}$ , or  $C_{3-7}$ -cycloalkyl which is substituted at least one time by  $OR^{16}$ , and  $R^{16}$  is other than H or  
15  $C_{1-4}$ -alkyl.

According to a further aspect of the invention,  $R^{12}$ , in addition to being  $C_{1-6}$ -alkoxy which is substituted one or more times by F or being selected from Formulae IX-XI, can also be  $NHR^8$  (e.g.,  $R^8$  is  $C_{2-6}$ -alkyl),  $NR^{17}CO-R^{10}$ ,  $NR^{17}SO_2-Het$ ,  $NR^{17}CO-O-$   
20  $CH_2-Ar$ ,  $NR^{17}CONH-R^{10}$ , or  $NR^{17}CONR^{18}-CH_2-Ar$ . Thus, for example,  $R^{12}$  can be selected from  $NHR^8$  (e.g.,  $R^8$  is  $C_{2-6}$ -alkyl),  $NR^{17}CO-O-CH_2-Ar$ ,  $NR^{17}CONH-R^{10}$ , and  $NR^{17}CONR^{18}-CH_2-Ar$ . In addition,  $R^{12}$  can be selected from  $NR^{17}CO-O-CH_2-Ar$ ,  $NR^{17}CONH-R^{10}$ , or  $NR^{17}CONR^{18}-CH_2-Ar$ . In these embodiments,  $R^{17}$  and  $R^{18}$  are each independently H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms (e.g.,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ), halogenated alkyl  
25 having 1 to 4 carbon atoms (e.g.,  $CF_3$ ), cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl), or cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms (e.g., cyclopentylmethyl, cyclopropylmethyl, etc.). Further,  $R^1$  (in addition to being unsubstituted or substituted  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{2-6}$ -alkenyl,  $C_{2-6}$ -alkynyl,  $C_{3-8}$ -cycloalkyl,  $C_{4-10}$ -cycloalkylalkyl, halogen, CN,  $NO_2$ ,  $NR^6R^7$ ,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ ,  $NR^6SO_2R^7$ ,  
30  $CONR^6R^7$ ,  $CSNR^6R^7$ ,  $COOR^6$ ,  $NR^6COR^7$ ,  $NR^6CSR^7$ ,  $NR^6CONR^6R^7$ ,  $NR^6CSNR^6R^7$ ,  $NR^6COOR^7$ ,  $NR^6CSOR^7$ ,  $OCONR^6R^7$ ,  $OCSNR^6R^7$ , Ar, Het, or  $OR^5$ ) can also be  $-COR^{11}$

(e.g., -CO-C<sub>3</sub>-cycloalkyl) -CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> (e.g., -CONHC<sub>3</sub>-cycloalkyl) or -CONHR<sup>10</sup>(C<sub>1</sub>-alkyl)Ar. Compounds which have an R<sup>12</sup> and/or R<sup>1</sup> group in accordance with these definitions include:

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-N-(4-fluorobenzyl)-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-1-carboxamide hydroformate,
- 5 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-N-(4-fluorobenzyl)-5-({[(4-fluorobenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-1-carboxamide,
- Benzyl [3-(1,3-diazabicyclo[3.2.2]non-3-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]carbamate hydroformate,
- 10 Benzyl [3-(1,3-diazabicyclo[3.2.2]non-3-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]carbamate,
- N-[1-(Cyclopropylcarbonyl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]cyclopropanecarboxamide hydroformate
- N-[1-(Cyclopropylcarbonyl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]cyclopropanecarboxamide,
- 15 N-[3-(1,3-Diazabicyclo[3.2.2]non-3-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]-N'-(3-methoxybenzyl)urea hydroformate,
- N-[3-(1,3-Diazabicyclo[3.2.2]non-3-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]-N'-(3-methoxybenzyl)urea,
- N-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]-1-methyl-1*H*-
- 20 imidazole-4-sulfonamide hydroformate,
- N-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]-1-methyl-1*H*-imidazole-4-sulfonamide,
- N-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]cyclopropanecarboxamide hydroformate,
- 25 N-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]cyclopropanecarboxamide,
- N-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]-N'-(4-fluorobenzyl)urea hydroformate,
- N-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]-N'-(4-
- 30 fluorobenzyl)urea,

- N*-Cyclopentyl-*N*'-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]urea hydroformate,
- N*-Cyclopentyl-*N*'-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]urea,
- N*-Cyclopentyl-5-[[[(cyclopentylamino)carbonyl]amino]-3-(1,4-diazabicyclo-[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole-1-carboxamide hydroformate,
- 5 *N*-Cyclopentyl-5-[[[(cyclopentylamino)carbonyl]amino]-3-(1,4-diazabicyclo-[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole-1-carboxamide,
- N*-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]pyrrolidine-1-carboxamide hydroformate,
- 10 *N*-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]pyrrolidine-1-carboxamide,
- Benzyl [1-benzyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]carbamate hydroformate, and
- Benzyl [1-benzyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]carbamate.
- 15

Alkyl throughout means a straight-chain or branched-chain aliphatic hydrocarbon radical having preferably 1 to 4 carbon atoms, unless otherwise indicated. Suitable alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, and tert-butyl. The alkyl group

20 can also be substituted.

Alkenyl throughout means a straight-chain or branched-chain alkyl radical having preferably 2 to 6 carbon atoms, unless otherwise indicated, wherein at least one CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> group is replaced by CH=CH. Suitable alkenyl groups include ethenyl, propenyl, butenyl, etc. The alkenyl group can also be substituted.

25

Alkynyl throughout means a straight-chain or branched-chain alkyl radical having preferably 2 to 6 carbon atoms, unless otherwise indicated, wherein at least one CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> group is replaced by C≡C. Suitable alkynyl groups include ethynyl, propynyl, butynyl, etc. The alkynyl group can also be substituted.

30

Alkoxy means alkyl-O- groups in which the alkyl portion preferably has 1 to 4 carbon atoms, unless otherwise indicated. Suitable alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, isobutoxy, and sec-butoxy. The alkoxy group can also be substituted. For example, the alkoxy group may be substituted one or more times by F (e.g., OCF<sub>3</sub>, and OCHF<sub>2</sub>).

Cycloalkyl means a cyclic, bicyclic or tricyclic saturated hydrocarbon radical having 3 to 8 carbon atoms, unless otherwise indicated. Suitable cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. Other suitable cycloalkyl groups include spiropentyl, bicyclo[2.2.1]heptyl, and bicyclo[2.2.2]octyl.

The cycloalkyl groups can be substituted by, for example, F, Cl, Br, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxy, hydroxyl, amino, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, and/or dialkylamino in which each alkyl group has 1 to 4 carbon atoms.

Cycloalkylalkyl refers to cycloalkyl-alkyl radicals in which the cycloalkyl and alkyl portions are in accordance with previous discussions. Suitable examples include cyclopropylmethyl and cyclopentylmethyl.

Cycloalkyloxy refers to cycloalkyl-oxy radicals in which the cycloalkyl portion is in accordance with previous discussions. Suitable examples include cyclopropyloxy and cyclopentyloxy.

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 phenyl, naphthyl 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).

Arylalkyl refers to an aryl-alkyl radical in which the aryl and alkyl portions are in accordance with the previous descriptions. Suitable examples include benzyl, 1-phenethyl, 2-phenethyl, phenpropyl, phenbutyl, phenpentyl, and naphthylmethyl.

5

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 tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, oxoazolinyl, isoxazolinyl and the like. Suitable heteroaryl groups include but are not limited to furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzopyranyl, indolyl, quinoliny, isoquinoliny, naphthyridinyl and the like. Other examples of suitable heterocyclic groups, are 2-quinoliny, 1,3-benzodioxyl, 2-thienyl, 2-benzofuranyl, 2-benzothiophenyl, 3-thienyl, 2,3-dihydro-5-benzofuranyl, 4-indoyl, 4-pyridyl, 3-quinoliny, 4-quinoliny, 1,4-benzodioxan-6-yl, 3-indoyl, 2-pyrrolyl, benzopyran-6-yl, 5-indolyl, 1,5-benzoxepin-8-yl, 3-pyridyl, 6-coumarinyl, 5-benzofuranyl, 2-isoimidazol-4-yl, 3-pyrazolyl, 3-carbazolyl, 2-thiazolyl, 2-oxazolyl, 1-imidazolyl, and 2-imidazolyl.

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

Radicals which 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 perhalo radicals such as trifluoromethyl.

According to a further aspect of the invention the compounds are selected from formulas I-VIII, except that the following compounds are excluded:

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-*N*-(3-methoxybenzyl)-5-(((3-methoxybenzyl)amino)carbonyl)amino)-1*H*-indazole-1-carboxamide and  
 5 pharmaceutically acceptable salts thereof,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-8-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one and  
 pharmaceutically acceptable salts thereof,  
*N*,1-Dibutyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-amine and  
 pharmaceutically acceptable salts thereof, or  
 10 *N*-Butyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-amine and  
 pharmaceutically acceptable salts thereof.

According to a further aspect of the invention the compounds are selected from formulas I-VIII, except that the following compounds are excluded:

- 15 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-methoxy-4*H*-chromen-4-one and  
 pharmaceutically acceptable salts thereof,  
 5-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole and pharmaceutically  
 acceptable salts thereof,  
 6-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole and pharmaceutically  
 20 acceptable salts thereof,  
 6-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole and pharmaceutically  
 acceptable salts thereof,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-methoxyquinolin-4(1*H*)-one and  
 pharmaceutically acceptable salts thereof,  
 25 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-7-methoxyquinolin-4(1*H*)-one and  
 pharmaceutically acceptable salts thereof,  
*N*,*N*,1-Tributyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-amine and  
 pharmaceutically acceptable salts thereof, and  
 5-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole and pharmaceutically  
 30 acceptable salts thereof.

In accordance with a further aspect of the invention, preferred R groups include halogens ( $R^1$  to  $R^5$ ,  $R^{14}$  and  $R^{15}$ ), nitro ( $R^1$  to  $R^5$ ,  $R^{14}$  and  $R^{15}$ ),  $NR^6R^7$  ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$  and  $R^{15}$ ), amino ( $R^1$  to  $R^5$ ,  $R^{14}$  and  $R^{15}$ ), alkylamino ( $R^1$  to  $R^5$ ,  $R^{14}$  and  $R^{15}$ ), dialkylamino ( $R^1$  to  $R^5$ ,  $R^{14}$  and  $R^{15}$ ), phenyl which is unsubstituted or substituted ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  to  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$ , and  $R^{13}$  to  $R^{15}$ ),  $NR^6CONR^6R^7$  such as phenylurea ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$  and  $R^{15}$ ), hydroxyl ( $R^1$  to  $R^5$ ,  $R^{14}$  and  $R^{15}$ ), alkoxy ( $R^1$  to  $R^5$ ,  $R^{14}$  and  $R^{15}$ ), halogenated alkoxy ( $R^1$  to  $R^5$ ,  $R^{14}$  and  $R^{15}$ ), and alkylsulfonamide ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$  and  $R^{15}$ ) (e.g., bromo, nitro, amino, phenylurea, trifluoromethoxy, methoxy, methanesulfonamide, hydroxyl, etc.)

10 In accordance with a further aspect of the invention, preferred groups for the heterocyclic groups of Formulas IX to XI include thiazolyl, substituted thiazolyl, thiazolylamino, substituted thiazolylamino, oxazolyl, substituted oxazolyl, imidazolyl, substituted imidazolyl, pyranyl, substituted pyranyl, piperidiny, substituted piperidiny, pyrrolydiny, substituted pyrrolydiny, pyrrolydinyloxy and substituted pyrrolydinyloxy  
15 (e.g., 5-methyl-1,3-thiazol-2-yl, 4-methyl-1,3-thiazol-2-yl, 1,3-thiazol-2-yl, 1,3-oxazol-2-yl, 1,3-imidazol-2-yl, 5-methyl-1,3-oxazol-2-yl, 4-methyl-1,3-oxazol-2-yl, pyran-4-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-3-yloxy, 3-hydroxypyrrolidin-1-yl, 1,3-thiazol-2-ylamino, etc.).

20 In accordance with a further aspect of the invention, R in Formulas I and VI is preferably H.

In accordance with a further aspect of the invention, B in Formulas II and VI is preferably C=O. In Formula V, B is preferably  $CH_2$  or C=O.

25

In accordance with a further aspect of the invention, Z in Formulas IV and V is preferably O or NH.

In accordance with a further aspect of the invention, Y in Formula II is preferably  
30 S.

In accordance with a further aspect of the invention, the subscript "m" is preferably 2.

In accordance with a further aspect of the invention, preferred R<sup>12</sup> groups of Formula IX are oxazolyl, thiazolyl, 4-methylthiazolyl, and 5-methylthiazolyl.

In accordance with a further aspect of the invention, preferred R<sup>12</sup> groups of Formula X are tetrahydropyran and dihydropyran. Other preferred R<sup>12</sup> groups of Formula X include 3-methylimidazolidin-2-one and 3-isopropyl-imidazolidin-2-one. A further preferred R<sup>12</sup> group is halogenated alkoxy, especially OCF<sub>3</sub> and OCHF<sub>2</sub>.

In accordance with a further aspect of the invention, preferred R<sup>2</sup> groups are OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, ethoxy, cyclopropylmethoxy, and cyclopropyl.

In accordance with a further aspect of the invention, R<sup>5</sup> is preferably OCH<sub>3</sub>.

In accordance with a further aspect of the invention, the compounds of Formula VI are preferred.

According to a further compound and/or method aspect of the invention, the compounds are selected from:

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole
- hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole
- hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole
- hydroformate,

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole  
 hydroformate,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
 5 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole  
 hydroformate,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole  
 hydroformate,  
 10 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole  
 hydroformate,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-methoxy-1,2-benzisothiazole  
 15 hydroformate,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-methoxy-1,2-benzisothiazole,  
 4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole hydroformate, and  
 4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole; and  
 pharmaceutically acceptable salts thereof.

20

According to a further compound and/or method aspect of the invention, the compounds are selected from:

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole hydroformate,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole,  
 25 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole  
 hydroformate,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole  
 hydroformate,  
 30 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole,

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole
- 5 hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole;
- 10 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole hydroformate,
- 15 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-methoxy-1,2-benzisothiazole hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-methoxy-1,2-benzisothiazole,
- 4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole hydroformate, and
- 20 4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole; and
- pharmaceutically acceptable salts thereof.

According to a further compound and/or method aspect of the invention, the compounds are selected from:

- 25 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-4*H*-chromen-4-one hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-4*H*-chromen-4-one,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole hydroformate, and
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-
- 30 indazole; and
- pharmaceutically acceptable salts thereof.

According to a further compound and/or method aspect of the invention, the compounds are selected from:

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisoxazole hydroformate,
- 5 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisoxazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydrochloride,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole
- 10 hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate,
- 15 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(ethoxy)-1,2-benzisothiazole
- 20 hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(ethoxy)-1,2-benzisothiazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole,
- 25 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-7-(methoxy)-1,2-benzisothiazole hydroformate,
- 30 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-7-(methoxy)-1,2-benzisothiazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-5-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one,

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-6-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one  
hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-6-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-7-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one,  
5 6-(Cyclopropylmethoxy)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-  
benzisothiazole,  
6-Cyclopropyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole  
hydroformate,  
6-Cyclopropyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole,  
10 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole  
hydroformate,  
and  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole;  
and  
15 pharmaceutically acceptable salts thereof.

According to a further compound and/or method aspect of the invention, the  
compounds are selected from:

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisoxazole hydroformate,  
20 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisoxazole;  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole  
hydrochloride,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole  
25 hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-  
indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole  
hydroformate,  
30 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(ethoxy)-1,2-benzisothiazole
- 5 hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(ethoxy)-1,2-benzisothiazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole,
- 10 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-7-(methoxy)-1,2-benzisothiazole hydroformate,
- 15 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-7-(methoxy)-1,2-benzisothiazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-5-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-6-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one hydroformate,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-6-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one,
- 20 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-7-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one,
- 6-(Cyclopropylmethoxy)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole,
- 6-Cyclopropyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole hydroformate,
- 25 6-Cyclopropyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole,
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate, and
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole;
- and
- 30 pharmaceutically acceptable salts thereof.

According to a further compound and/or method aspect of the invention, the compounds are selected from:

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(methoxy)-1,2-benzisothiazole hydroformate,
- 5 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(methoxy)-1,2-benzisothiazole, 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-5-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one hydroformate, 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-7-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one hydroformate,
- 10 6-Bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole hydroformate, 6-Bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole, 1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazol-6-yl]-3-isopropylimidazolidin-2-one hydroformate, 1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazol-6-yl]-3-
- 15 isopropylimidazolidin-2-one, 1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazol-6-yl]-3-methylimidazolidin-2-one hydroformate, 1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazol-6-yl]-3-methylimidazolidin-2-one,
- 20 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate, 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole, 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole hydrochloride,
- 25 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole hydroformate, 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole, 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole hydroformate,
- 30 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(difluoromethoxy)-1*H*-indazole,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-1H-indazole hydroformate,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-1H-indazole,

5 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole hydrochloride,

(3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-6-methoxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one hydroformate,

(3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-6-methoxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one,

(3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-5-methoxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one hydroformate,

(3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-5-methoxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one,

15 (3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one hydroformate, and

(3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

20

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.

30

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.

5 The synthesis of similar compounds is disclosed in copending applications Serial No. 10/669,645, filed September 25, 2003, Serial No. 11/018,429, filed December 22, 2004, and Serial No. 11/111,958, filed April 22, 2005, the entire disclosures of which are hereby incorporated by reference.

10 Acids that were used in the preparation of the bicyclobase amides were commercially available or were prepared by known procedures described in the literature or as described below. For example, chromone-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  
15 and trapping with carbon dioxide (US 6,313,110 B1 and Sun, J.H.; Teleha, C.A.; Yan, J.S.; Rodgers, J.D.; Nugiel, D.A. *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).

20 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 I.* 1941, 372). Some non-aromatic heterocyclic derivatives were prepared from the bromides by metal-halogen  
25 exchange, trapping of indazole aryllithiums with ketones, followed by reduction or acid mediated elimination. 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).

30 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.

The benzisoxazole- and benzisoxazolecarboxylic 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 isoamyl nitrite. Ethyl benzisoxazole-3-carboxylate was obtained by hydrogenolysis of the 6-bromo derivative. 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 that were used in the preparation of the bicyclobase amides were prepared by known procedures described in the literature. For example, 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane was prepared from 3-quinuclidinone hydrochloride according to the procedure outlined in WO 2004/076453 A1.

The bicyclobase amide was prepared by the coupling reaction of acids with the bicycloamine and HOBt and EDCI or HBTU in DMF, or by converting the acids to the corresponding acid chloride and then reaction with the bicycloamine (Macor, J.E.; et.al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 9, 319-321). The couplings were generally performed at room temperatures for 18-24 hours. Bicyclobase methylenamine analogs were prepared by reductive amination using commercially available aldehydes. 5-Methoxychromone-3-carboxaldehyde was purchased from Indofine Chemical Company (Hillsborough, NJ). The resultant adducts was isolated and purified by standard techniques, such as chromatography or recrystallization, practiced by those skilled in the art.

The nicotinic ligands were, alternatively, prepared by modification of other nicotinic ligands. For example, the 6-(3-isopropylimidazolidin-2-one) ligand was prepared from the corresponding bromide ligand by a palladium-catalyzed cross-coupling reaction. Other halogen-substituted ligands served as precursors for modified ligands where appropriate. As a final example, urea analogs were prepared from aniline substituted analogs.

One of ordinary skill in the art will recognize that compounds of Formulas I-VIII can exist in different tautomeric and geometrical isomeric forms. All of these compounds, including *cis* isomers, *trans* isomers, diastereomeric 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-VIII can likewise be obtained by utilizing optically active

52

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  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  and/or  $^{14}\text{C}$ . 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, nicotines, 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-VIII, 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

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, nicotines, 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-VIII, 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  $\alpha$ -7 agonists, PDE4 inhibitors, calcium channel blockers, muscarinic m1 and m2 modulators, adenosine receptor modulators, amphotamines NMDA-R modulators, mGluR modulators, dopamine modulators, serotonin modulators, cannabinoid modulators, and cholinesterase inhibitors (e.g., donepezil, rivastigmine, 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 A $\beta$  peptides and thereby inhibit the binding of the peptides to  $\alpha 7$ nAChr subtypes. See, e.g., WO 99/62505.

The present invention further includes methods of treatment that involve activation of  $\alpha 7$  nicotinic receptors. Thus, the present invention includes methods of selectively activating/stimulating  $\alpha 7$  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), an effective amount of a compound of Formulas I-VIII, 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-VIII. 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-VIII.

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  $\alpha 7$ nACh receptors, in a

patient (e.g., a mammal such as a human) comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-VIII.

5 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-VIII effective to activate  $\alpha 7$ nACh receptors.

10 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-VIII.

15 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-VIII.

20 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  $\alpha 7$ nACh receptors in a patient (e.g., a mammal such as a human) comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-VIII.

25 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  $\alpha 7$ nACh receptors comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-VIII.

30

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 A $\beta$  peptides to  $\alpha$ 7nACh receptors in a patient (e.g., a mammal such as a human) comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-VIII.

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 A $\beta$  peptides comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-VIII.

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

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  $\alpha 7$ nACh 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-gated 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 ( $\alpha 2$  -  $\alpha 9$  and  $\beta 2$  -  $\beta 4$ ). There are also five further subunits expressed in the peripheral nervous system ( $\alpha 1$ ,  $\beta 1$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ).

The nACh receptor subtypes can be homopentameric or heteropentameric. The subtype which has received considerable attention is the homopentameric  $\alpha 7$  receptor subtype formed from five  $\alpha 7$  subunits. The  $\alpha 7$ nACh receptors exhibit a high affinity for nicotine (agonist) and for  $\alpha$ -bungarotoxin (antagonist). Studies have shown the  $\alpha 7$ nACh 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  $\alpha 7$ nACh 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., Kern et al., *Toxicon*, 9:23, 1971. Anabaseine is a potent activator of mammalian nicotinic receptors. See, e.g., Kern, *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-dimethoxybenzylidene]-anabaseine, also known as GTS-21 and DMXB (see, e.g., US 5,741,802), is a selective partial  $\alpha 7$ nACh 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  $\alpha 7$ nACh receptors. See, e.g., Stevens et al., *Psychopharmacology*, 136: 320-27 (1998).

Another compound which is known to be a selective  $\alpha 7$ nACh receptor agonist is  
5 Tropisetron, i.e., 1 $\alpha$ H, 5 $\alpha$ H-tropan-3 $\alpha$ -yl indole-3-carboxylate. See J. E. Macor et al.,  
The 5-HT<sub>3</sub>-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  
10 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  
15 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  
20 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., *Psychopharmacology*, (1998) 136: 320-27; and Shytle et al.,  
*Molecular Psychiatry*, (2002), 7, pp. 525-535.

25 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,  
30 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-VIII.

5        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  
10    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  
15    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  
20    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).

25

      In addition,  $\alpha 7$ nACh 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,  
30    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-VIII.

5        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  
10       other neurological conditions, as well as HIV and cardiovascular diseases, comprising administering an effective amount of a compound according to Formulas I-VIII.

      Amyloid precursor protein (APP) and A $\beta$  peptides derived therefrom, e.g., A $\beta$ <sub>1-40</sub>, A $\beta$ <sub>1-42</sub>, and other fragments, are known to be involved in the pathology of Alzheimer's  
15       disease. The A $\beta$ <sub>1-42</sub> peptides are not only implicated in neurotoxicity but also are known to inhibit cholinergic transmitter function. Further, it has been determined that A $\beta$  peptides bind to  $\alpha$ 7nACh receptors. Thus, agents which block the binding of the A $\beta$  peptides to  $\alpha$ -7 nAChRs are useful for treating neurodegenerative diseases. See, e.g.,  
WO 99/62505. In addition, stimulation  $\alpha$ 7nACh receptors can protect neurons against  
20       cytotoxicity associated with A $\beta$  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  
25       administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound according to Formulas I-VIII to inhibit the binding of an amyloid beta peptide (preferably, A $\beta$ <sub>1-42</sub>) with nACh receptors, preferable  $\alpha$ 7nACh receptors, most preferably, human  $\alpha$ 7nACh 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  
30       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 neuropathy, 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  $\alpha 7$ nACh 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-VIII.

Agonists for the  $\alpha 7$ nACh 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-VIII.

As noted above, agonists for the  $\alpha 7$ nACh 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-VIII.

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 neuropathy, 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  $\alpha 7$ nACh 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-VIII.

Agonists for the  $\alpha 7$ nACh 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-VIII.

As noted above, agonists for the  $\alpha 7$ nACh 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-VIII.

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  $\alpha 7$  receptors on macrophages. These macrophages in turn release cytokines.

5 Dysfunctions in this pathway have been linked to human inflammatory diseases including rheumatoid arthritis, diabetes and sepsis. Macrophages express the nicotinic  $\alpha 7$  receptor and it is likely this receptor that mediates the cholinergic anti-inflammatory response. Therefore, compounds with affinity for the  $\alpha 7$ nACh receptor on macrophages may be useful for human inflammatory diseases including rheumatoid arthritis, diabetes and

10 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,

15 comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to Formulas I-VIII.

In addition, due to their affinity to  $\alpha 7$ nACh receptors, labeled derivatives of the compounds of Formulas I-VIII (e.g.,  $C^{11}$  or  $F^{18}$  labeled derivatives), can be used in

20 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.

25 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.

30 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 Puglistica (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-VIII.

10       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.

15       The compounds of the invention can be administered to patients, e.g., mammals, particularly humans, at typical dosage levels customary for  $\alpha$ -7 nicotinic receptor agonists such as the known  $\alpha$ -7 nicotinic receptor agonist compounds mentioned above. For example, the compounds can be administered, in single or multiple doses, by oral  
20       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.

25       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  
30       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.

5. The compounds of the invention also are useful as intermediates for making other compounds of the inventive genus. Thus, for example, compounds exhibiting relatively low activity are also useful for preparing other compounds within the inventive genus.

10 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.

15 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.

20 Using the following procedures and further procedures described below, the following compounds in Examples 1-54 were prepared.

### EXAMPLES

25 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 ( $\delta$  0.00 ppm). Microwave reactions were performed using a Personal Chemistry Optimizer™ microwave reactor in 2.5 mL or 5 mL Personal Chemistry microwave  
30 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<sub>18</sub> 3.5  $\mu$  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<sub>18</sub> 5  $\mu$  columns using an 8 min gradient of 95/5 to 20/80 water (0.1% formic acid)/acetonitrile (0.1% formic acid). Hydrochloride salts of the bicycle amides were prepared by adding an ethereal solution of hydrochloric acid to a methanolic solution of the bicyclic amide, followed by isolation of the resulting precipitate.

## 10 Representative Procedures.

### I. Acid Syntheses

#### Procedure 1

15 Procedure 1 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) which provided 6-methoxy-1-benzothiophene-2,3-dione (47%) 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 to afford 6-methoxybenzisothiazole-3-carboxamide (42%).

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 (2 x) and was dried over sodium sulfate. The crude product was purified by chromatography (300/50/1 dichloromethane/methanol/formic acid) to provide 6-methoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxylic acid (89%) as a pink solid. The acid was coupled with 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane according to procedure A.

The following acids were prepared by this method:

- 1,2-Benzisothiazole-3-carboxylic acid.
- 6-Methoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxylic acid.
- 6-Ethoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxylic acid
- 6-Trifluoromethoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxylic acid
- 6-Bromo-1,2-benzisothiazole-3-carboxylic acid
- 7-Methoxy-1,2-benzisothiazole-3-carboxylic acid

### Procedure 2

Procedure 2 provides a method for the conversion of substituted isatins to the corresponding indazole-3-carboxylic acids.

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 slurry was maintained for 60 min. The precipitated solids were isolated by filtration, washed with water, and dried to give a quantitative mass balance. The solid was recrystallized from acetic acid (20 mL/g) to provide the acid as a light yellow solid. . The acid was coupled with 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane according to procedure A.

10

The following acids were prepared according to this method:

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

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

15 5-(Trifluoromethoxy)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

### Procedure 3

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

20

The conversion of ethyl indazole-3-acid to 5-nitroindazole-3-carboxylic acid is essentially the same method as described for methyl 3-nitrobenzoic acid: Kamm, O.; Segur, J.B. *Org. Syn. Coll. Vol 1*. 1941, 372. 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* to provide ethyl 5-nitroindazole-3-carboxylate (53%) as a colorless solid. The

30

ester was added to a solution of 10 N sodium hydroxide and the suspension was warmed to 60 °C. After 2 h the solution was allowed to cool to room temperature and was acidified to pH ~ 2. The precipitated solids were collected by filtration, washed with water, and dried to provide the acid as a light yellow solid. The acid was coupled with  
5 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane according to procedure A.

#### Procedure 4

Procedure 4 provides a method for the coupling between the brominated carboxylic esters and zinc reagents to form alkyl- and aryl-substituted derivatives.

10

A 5 mL microwave reaction vessel was charged with bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (0.030 mmol, 0.1 eq) and the bromo ester (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  
15 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. The reaction was quenched with acetic acid (0.5 mL) and concentrated. The residue was diluted with saturated sodium bicarbonate and extracted with 9/1  
20 dichloromethane/methanol (5 x 40 mL). The combined organic layers were dried (sodium sulfate) and concentrated. The residue was purified by chromatography (1/1 to 0/1 hexane/ethyl acetate) to provide the ester. The ester was added to a solution of 2 N sodium hydroxide and the suspension was warmed to 60 °C. After 2 h the solution was allowed to cool to room temperature and was acidified to pH ~ 2. The precipitated solids  
25 were collected by filtration, washed with water, and dried to provide the acid as an off-white to light yellow solid. The acid was coupled with 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane according to procedure A.

The Grignard reagent of thiazole is commercially available. Alternatively, the  
30 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, and related reagents were prepared according to this procedure.

The following acids were prepared according to this method:

5

5-(1,3-Thiazol-2-yl)-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

6-(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.

10

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-(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-Cyclopropyl-1,2-benzisothiazole-3-carboxylic acid.

15

#### **Procedure 5**

Procedure 5 provides a method for the preparation of indazole carboxylic acids from bromomethylanilines. (See, George V. DeLucca, U.S. Patent No. 6,313,110.)

20

To a cooled (water/ice bath) solution of bromomethylaniline (1.00 equiv.) in chloroform (1.5 mL/mol) was added acetic anhydride (2.27 equiv.) maintaining the temperature below 40 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. Potassium acetate (0.29 eq) was added followed by isoamyl nitrite (2.15 equiv.). The reaction mixture was heated overnight to reflux. Volatiles were removed on vacuum rotary evaporator. Water (0.65 L/mol) was added to the residue and the mixture was again concentrated in vacuum. Hydrochloric acid (11 N, 1 L/mol) was added to the residue and the mixture was vigorously stirred and heated to 50 °C for 2 h. The mixture was cooled to room temperature and pH was adjusted to 10 with 50% aqueous sodium hydroxide while maintaining the temperature below 25 °C. The mixture was diluted with water (0.65 L/mol) and 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

25

30

solution was filtered through a plug of silica gel. The plug was further eluted with ethyl acetate. The solvent was removed on vacuum rotary evaporator, and the residue was triturated with heptane (1 L/mol). The solid material was collected by filtration, rinsed with heptane, and dried to provide the bromoindazole in 60-70% yield.

5

To a solution of the bromoindazole (1.00 equiv.) in anhydrous THF (7 L/mol) was added sodium hydride (60% in mineral oil, 1.11 equiv.) in several portions at room temperature. The resulting solution was stirred 30 min at room temperature then cooled in dry ice/acetone bath. *sec*-Butyllithium (1.3 M in cyclohexane, 2.11 equiv.) was added to the reaction mixture maintaining the temperature below -50 °C. The mixture was stirred 2 h at -50 °C. Anhydrous carbon dioxide was bubbled through the reaction mixture at temperature below -40 °C for 1 h. The reaction was allowed to reach room temperature while keeping steady flow of carbon dioxide through the mixture. Brine (6 L/mol) was added and pH of the mixture was adjusted to 5 with concd. hydrochloric acid. The mixture was extracted with warm ethyl acetate (3 x 8 L/mol). The combined extracts were washed with small volume of brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The product was purified by chromatography on silica gel or by crystallization to provide the acid in 30-60% yield. The acid was coupled with 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane according to procedure A.

15  
20

The following acid was prepared by this method:

1*H*-Indazole-4-carboxylic acid.

25 **Procedure 6:**

Procedure 6 details the preparation of benzisoxazole-3-carboxylic acid 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

30

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%).

5        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%).

10

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 15 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.

Under N<sub>2</sub> atmosphere, sodium ethylate was formed with sodium (33.5 g, 1.46 mol) in ethanol (1.0 L).

20

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. 25 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%).

30

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  
5 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  
10 solid (96%). The ester was saponified using sodium hydroxide to provide the acid. The acid was coupled with 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane according to procedure A.

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

15

The following acid was prepared using this method:

1,2-Benzisoxazole-3-carboxylic acid.

## 20 Procedure 7

Procedure 7 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  
25 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  
30 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%).

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 acids were coupled with 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane according to procedure A.

The following acids were prepared using this method:

- 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.

**Procedure 8:**

Procedure 8 provides a method for the preparation of 6-nitroindazole-3-acid and the coupling with bicyclobases to form nitro-substituted derivatives.

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 10/1 mixture of 3-cyano-6-nitroindazole and 6-nitroindazole as a yellow solid. The 10/1 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 (pH = 1) with 3 N hydrochloric acid. The solid was isolated and triturated with EtOAc to provide 51mg of 6-nitroindazole-3-carboxylic acid as a brown solid. The acid was coupled with 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane according to procedure A.

The following acid was prepared using this method:

20 6-Nitro-1*H*-indazole-3-carboxylic acid.

**Procedure 9:**

Procedure 9 provides a method for the preparation of 5-difluoromethoxyindazole-3-acid from 3-bromo-4-nitrophenol.

25

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

30

(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  
5 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  
10 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  
15 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  
20 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.

25 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  
30 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.

5 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*-acety lindazole ester in 79% yield as a brown oil.

10

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

15 collected by filtration, washed with water and dichloromethane, and dried to provide the acid in 27% yield. The acid was coupled with 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane according to procedure A.

20

The following acids were prepared according to this method:

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

**Procedure 10:**

Procedure 10 provides a method for the preparation of 6-

25 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

30 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.

- 5        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  
10      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  
15      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  
20      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.

- 25        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.

- 30        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),  
5 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).  
10 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  
15 (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  
20 sulfate) and concentrated to provide the crude *N*-acetylmindazole 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  
25 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 acid was coupled with 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane according to procedure A.

30 The following acids were prepared according to this method:

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

**Procedure 11:**

Procedure 11 provides a method for the preparation of alkoxy indazole acids from  
5 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  
10 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 with 1,4-  
diazabicyclo[3.2.2]nonane according to procedure A.

15

The following acids were prepared using this method:

5-(Tetrahydro-2*H*-pyran-4-yloxy)-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl-1*H*-indazole-3-  
carboxylic acid.

20

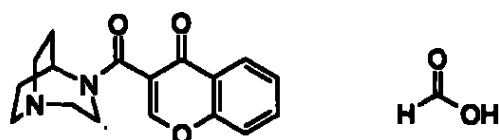
**II. Coupling and Derivatization Procedures**

**Representative Procedure A.**

25 Procedure A provides a method for the coupling between bicyclobases and  
carboxylic acids to form carboxamide derivatives.

**Example 1:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-4*H*-chromen-4-one  
hydroformate.

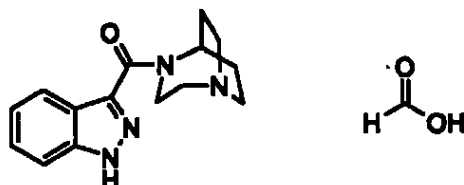
30



*N,N*-Diisopropylethylamine (2.01 mmol) was added to a solution of the carboxylic acid (0.502 mmol), 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane (0.502 mmol) and HATU (0.603 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5 mL) at 25 °C, and the reaction mixture was maintained for 10 h. The reaction mixture was loaded on a SCX column, washed with methanol, and the product was eluted using a 2N solution of ammonia in methanol. The residue was purified by preparative HPLC to provide the product in 25 % yield. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.48 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.19 (dd, *J* = 9.0, 1.6, 1 H), 7.86 (td, *J* = 7.2, 1:7, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.5, 1 H), 7.56 (td, *J* = 7.1, 1.0, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 3.83 (m, 2 H), 3.61-3.42 (m, 6 H), 2.40-2.12 (m, 4 H); LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 1.76 min, *m/z* 299 (*M*<sup>+</sup>+1).

Using this general procedure the following compounds were prepared:

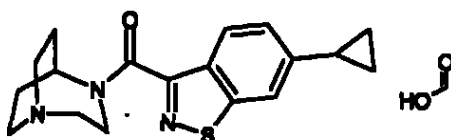
**Example 2: 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole hydroformate.**



Prepared by Procedure A in 29 % yield. LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 2.4 min, *m/z* 271 (*M*<sup>+</sup>+1).

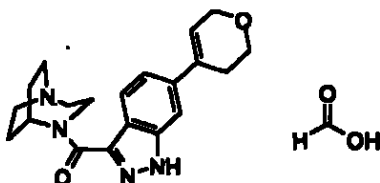
20

**Example 3: 6-Cyclopropyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole hydroformate.**



Prepared by Procedure A in 70 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  4.75 min,  $m/z$  328 ( $M^+ + 1$ ).

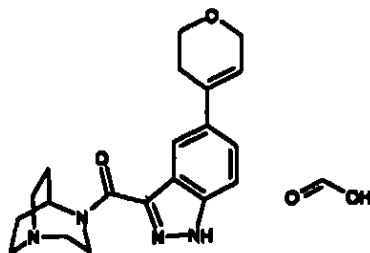
5 **Example 4:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole hydroformate.



Prepared by Procedure A in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  2.43 min,  $m/z$  353 ( $M^+ + 1$ ).

10

**Example 5:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole hydroformate.

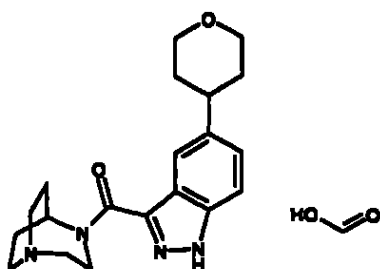


15

Prepared by Procedure A in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  2.42 min,  $m/z$  353 ( $M^+ + 1$ ).

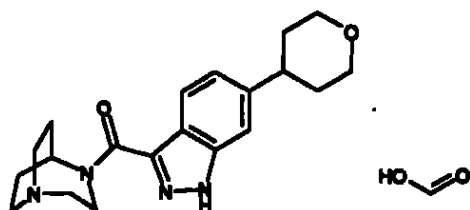
**Example 6:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole hydroformate.

20



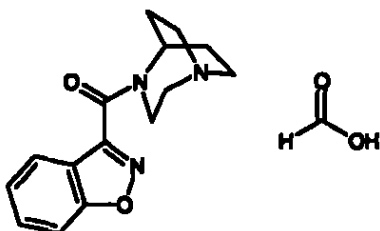
Prepared by Procedure A in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  2.41 min,  $m/z$  355 ( $M^+ + 1$ ).

- 5 **Example 7:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole hydroformate.



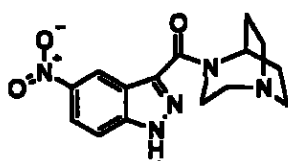
- 10 Prepared by Procedure A in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  2.44 min,  $m/z$  355 ( $M^+ + 1$ ).

**Example 8:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisoxazole hydroformate.



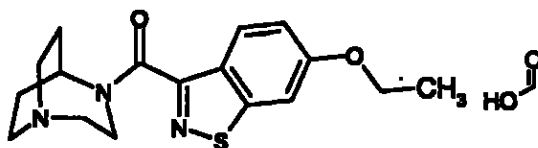
- 15 Prepared by Procedure A in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  3.78 min,  $m/z$  272 ( $M^+ + 1$ ).

**Example 9:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(nitro)-1H-indazole.



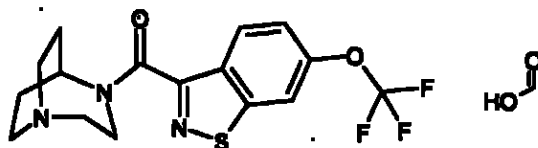
Prepared by Procedure A in 60 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  1.33 min,  $m/z$  316 ( $M^+ + 1$ ).

5 **Example 10:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(ethoxy)-1,2-benzisothiazole hydroformate.



10 Prepared by Procedure A in 70 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  3.44 min,  $m/z$  331 ( $M^+ + 1$ ).

**Example 11:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole hydroformate.

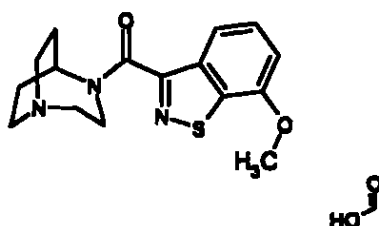


15

Prepared by Procedure A in 70 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  4.41 min,  $m/z$  372 ( $M^+ + 1$ ).

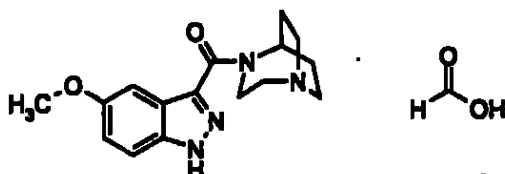
**Example 12:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-7-(methoxy)-1,2-benzisothiazole hydroformate.

20



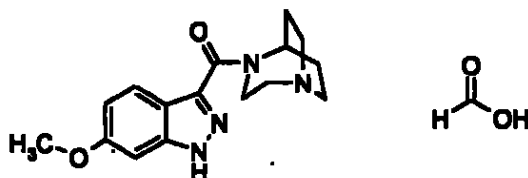
Prepared by Procedure A in 66 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  2.94 min,  $m/z$  318 ( $M^+ + 1$ ).

**Example 13:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(methoxy)-1H-indazole  
5 hydroformate.



Prepared by Procedure A in 60 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  3.55 min,  $m/z$  301 ( $M^+ + 1$ ).

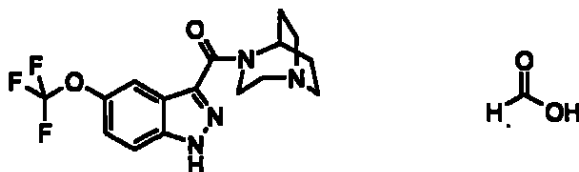
**Example 14:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(methoxy)-1H-indazole  
10 hydroformate.



Prepared by Procedure A in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  3.02 min,  $m/z$  301 ( $M^+ + 1$ ).

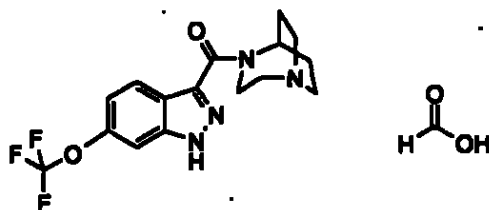
15

**Example 15:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(trifluoromethoxy)-1H-  
indazole hydroformate.



Prepared by Procedure A in 40 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  4.42 min,  $m/z$  355 ( $M^+ + 1$ ).

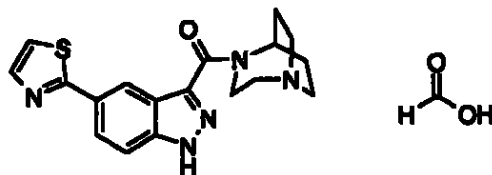
5 **Example 16:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole hydroformate.



Prepared by Procedure A in 30 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  4.33 min,  $m/z$  355 ( $M^+ + 1$ ).

10

**Example 17:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate.

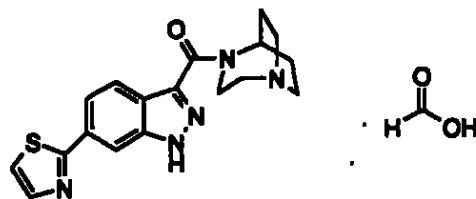


15

Prepared by Procedure A in 80 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  3.18 min,  $m/z$  354 ( $M^+ + 1$ ).

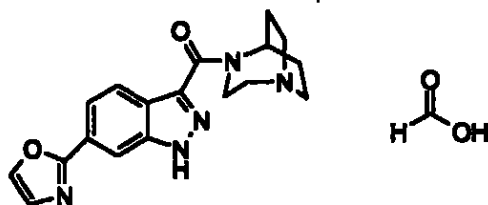
**Example 18:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate.

20



Prepared by Procedure A in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  2.45 min,  $m/z$  354 ( $M^+$ +1).

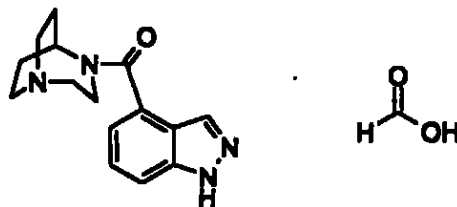
**Example 19:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-  
5 indazole hydroformate.



Prepared by Procedure A in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  2.45 min,  $m/z$  338 ( $M^+$ +1).

10

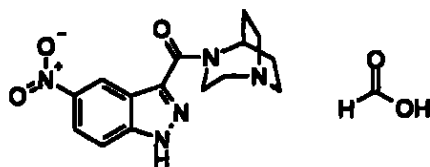
**Example 20:** 4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole  
hydroformate.



15

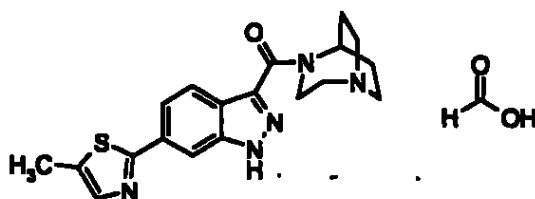
Prepared by Procedure A in 74 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  1.61 min,  $m/z$  272 ( $M^+$ +1).

**Example 21:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(nitro)-1*H*-indazole  
20 hydroformate.



Prepared by Procedure A in 60 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  1.32 min,  $m/z$  316 ( $M^+ + 1$ ).

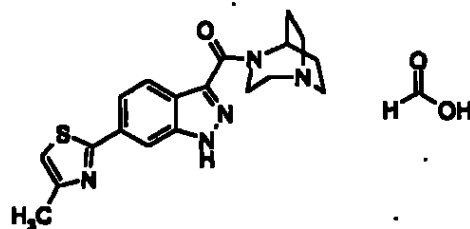
5 **Example 22:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate.



Prepared by Procedure A in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  3.55 min,  $m/z$  368 ( $M^+ + 1$ ).

10

**Example 23:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate.

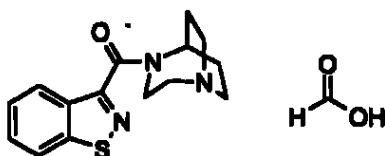


15

Prepared by Procedure A in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  3.20 min,  $m/z$  368 ( $M^+ + 1$ ).

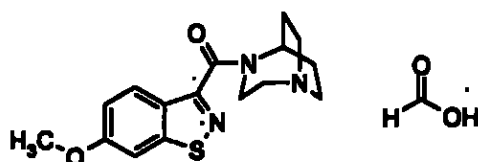
**Example 24:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole hydroformate.

20



Prepared by Procedure A in 80 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  2.44 min,  $m/z$  288 ( $M^+ + 1$ ).

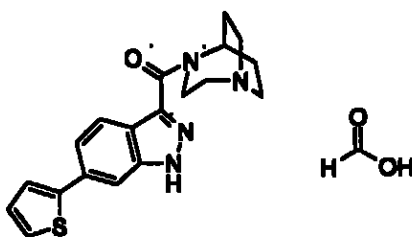
**Example 25:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(methoxy)-1,2-benzisothiazole hydroformate.



Prepared by Procedure A in 70 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  3.82 min,  $m/z$  318 ( $M^+ + 1$ ).

10

**Example 26:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(2-thienyl)-1H-indazole hydroformate.

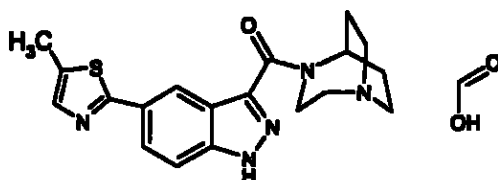


15

Prepared by Procedure A in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  3.78 min,  $m/z$  353 ( $M^+ + 1$ ).

**Example 27:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1H-indazole hydroformate.

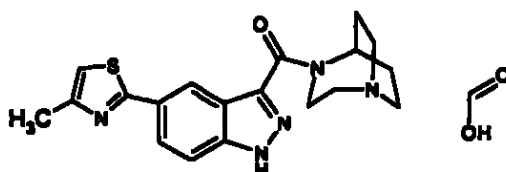
20



Prepared by Procedure A in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  3.24 min,  $m/z$  368 ( $M^+ + 1$ ).

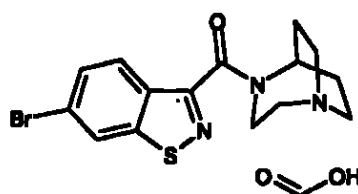
**Example 28:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate.

5



Prepared by Procedure A in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  3.03 min,  $m/z$  368 ( $M^+ + 1$ ).

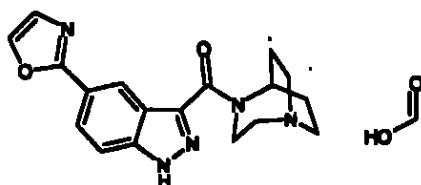
10 **Example 29:** 6-Bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole hydroformate



15 Prepared by Procedure A in 64% yield. LC/MS (EI)  $t_R$  3.69 min,  $m/z$  367 ( $M^+ + 1$ ).

**Example 30:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate

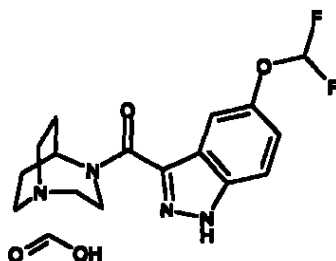
20



Prepared by Procedure A in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  2.5 min,  $m/z$  338 ( $M^+ + 1$ ).

**Example 31: 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(difluoromethoxy)-1H-indazole hydroformate**

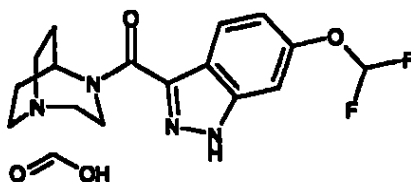
5



Prepared by Procedure A in 6 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  4.62 min,  $m/z$  337 ( $M^+ + 1$ ).

**Example 32: 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(difluoromethoxy)-1H-indazole hydroformate**

10

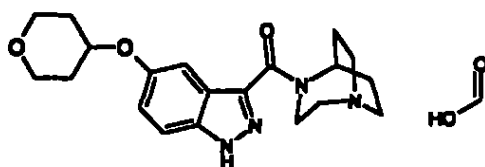


Prepared by Procedure A in 6 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  2.13 min,  $m/z$  337 ( $M^+ + 1$ ).

15

**Example 33: 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-1H-indazole hydroformate**

20



Prepared by Procedure A, followed by exposure to aqueous hydrochloric acid, in 17 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  4.27 min,  $m/z$  370 ( $M^+$ +1):

## 5 Representative Procedure B.

Procedure B provides a method for the coupling between bicyclobase amines and carboxaldehydes to form tertiary amine derivatives.

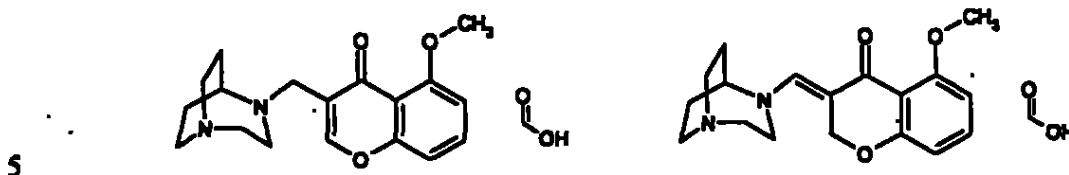
- 10 **Example 34:** Mixture of 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-6-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one hydroformate and (3*E*)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-6-methoxy-2,3-dihydro-4*H*-chromen-4-one hydroformate.



- 15 Sodium cyanoborohydride (0.0980 mmol) was added to a solution of 6-methoxy-4-oxo-4*H*-chromene-3-carbaldehyde (0.490 mmol), and 1,4-diazabicyclo[3.2.2] nonane (0.490 mmol) in methanol (3.00 mL), and the reaction mixture was maintained for 10 h. The reaction mixture was transferred to a SCX column, washed with methanol, and the product was eluted using a 2N solution of ammonia in methanol. The residue was
- 20 purified by preparative HPLC to provide the product in 4 % yield, as a mixture of the 1,2 and 1,4 reduction products.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.27 (s, 0.5 H), 8.21 (s, 0.5 H), 7.56 (d,  $J = 9.0, 0.5$  H), 7.54 (d,  $J = 2.9, 0.5$  H), 7.38 (dd,  $J = 9.0, 3.0, 0.5$  H), 6.89 (d,  $J = 2.9, 0.5$  H), 6.76 (dd,  $J = 8.9, 2.9, 0.5$  H), 6.68 (d,  $J = 8.9, 0.5$  H), 4.87 (s, 1 H), 4.27-4.22 (m, 0.5 H), 4.07-4.01 (m, 0.5 H), 3.89 (s, 1.5 H), 3.77 (s, 1.5 H), 3.46-3.29 (m, 3.5 H), 3.11-2.46
- 25 (m, 3.5 H), 2.53-2.19 (m, 3 H), 2.09-1.93 (m, 3 H); LC/MS (EI)  $t_R$  1.55 min,  $m/z$  315 ( $M^+$ +1).

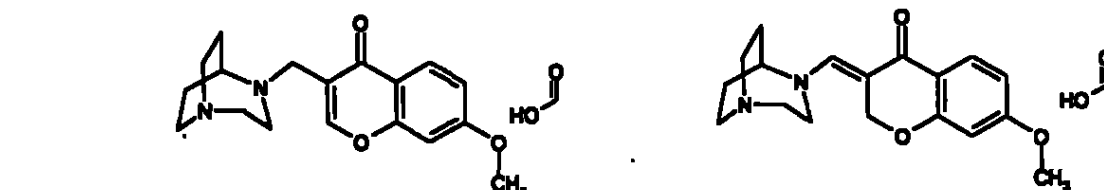
Using this general procedure the following compounds were prepared:

**Example 35:** Mixture of 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-5-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one hydroformate and (3*E*)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-5-methoxy-2,3-dihydro-4*H*-chromen-4-one hydroformate.



Prepared by Procedure B in 4 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  1.35 min,  $m/z$  315 ( $M^+ + 1$ ).

**Example 36:** Mixture of 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-7-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one hydroformate and (3*E*)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-7-methoxy-2,3-dihydro-4*H*-chromen-4-one hydroformate.



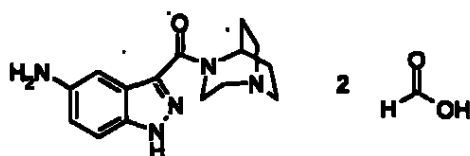
Prepared by Procedure B in 3 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  1.51 min,  $m/z$  315 ( $M^+ + 1$ ).

15

#### Representative Procedure C.

Procedure C provides a method for the reduction of nitro bicyclobase  
20 carboxamides to form aniline derivatives.

**Example 37:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-amine dihydroformate.

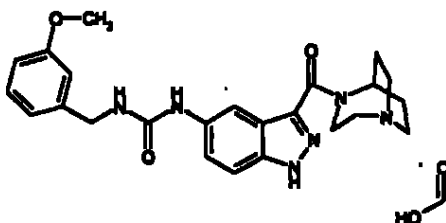


10% Palladium on charcoal (200 mg) was added to a solution of (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)- (5-nitro-1H-indazol-3-yl)-methanone (3.8 mmol) in methanol (100 mL). The reaction mixture was maintained under an atmosphere of hydrogen gas (60 psi) for 16 h. The catalyst was then removed by filtration (Celite), the filter cake was washed with methanol, and the combined filtrates were concentrated to provide the product in 89% yield. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.30 (s, 1 H), 7.52 (s, 2 H), 4.30 (m, 2 H), 4.20 (m, 1 H), 3.50-3.30 (m, 6 H), 2.40-2.20 (m, 2 H), 2.20-1.90 (m, 2 H); LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 1.53 min, *m/z* 286 (M<sup>+</sup>+1).

#### Representative Procedure D.

Procedure D provides a method for the coupling between amino bicyclobase carboxamides and isocyanates to form urea derivatives.

**Example 38:** *N*-[3-(1,3-Diazabicyclo[3.2.2]non-3-ylcarbonyl)-1H-indazol-5-yl]-*N'*-(3-methoxybenzyl)urea hydroformate.

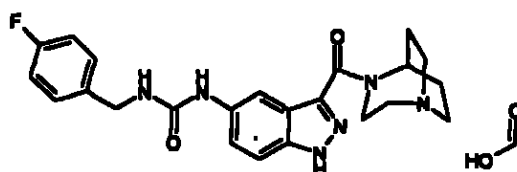


3-Methoxybenzyl isocyanate (0.53 mmol) was added to a solution of the amine (100 mg, 0.4 mmol) in pyridine (4 mL), and the resulting mixture was maintained at rt for 16 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was purified by preparative HPLC to provide the product in 60% yield and the bis-acylated product in 20% yield. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.35 (broad, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 7.51 (d, J = 9.0, 1 H), 7.43 (d, J = 9.0, 1 H), 7.24 (dd, J = 6.0, 9.0, 1 H), 6.92 (m, 2 H), 6.79 (m, 1 H), 4.55 (m, 2 H), 4.35 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.60-3.40 (m, 6 H), 2.50-2.30 (m, 2 H), 2.30-2.10 (m, 2 H); LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 3.99 min, *m/z* 449 (*M*<sup>+</sup>+1).

10 Using this general procedure the following compounds were prepared:

**Example 39:** *N*-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]-*N'*-(4-fluorobenzyl)urea hydroformate.

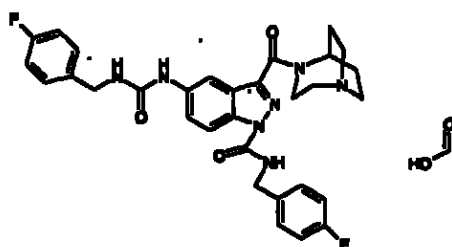
15



Prepared by Procedure D in 30 % yield. LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 3.52 min, *m/z* 437 (*M*<sup>+</sup>+1).

**Example 40:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-*N*-(4-fluorobenzyl)-5-(((4-fluorobenzyl)amino)carbonyl)amino)-1*H*-indazole-1-carboxamide hydroformate.

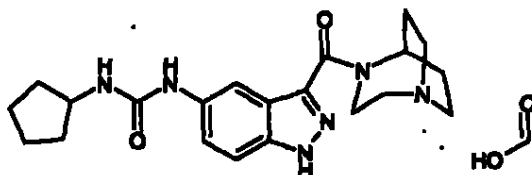
20



Prepared by Procedure D in 10 % yield. LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 4.19 min, *m/z* 599 (*M*<sup>+</sup>+1).

25

**Example 41:** *N*-Cyclopentyl-*N*'-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]urea hydroformate.

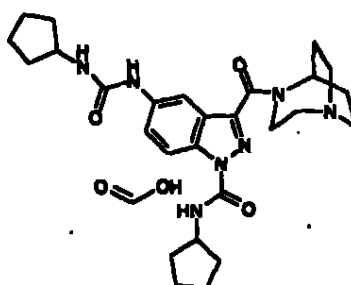


5

Prepared by Procedure D in 40 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  3.01 min,  $m/z$  397 ( $M^+$ +1).

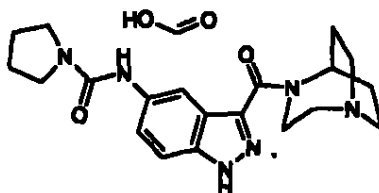
**Example 42:** *N*-Cyclopentyl-5-[[[(cyclopentylamino)carbonyl]amino]-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole-1-carboxamide hydroformate

10



Prepared by Procedure D in 10 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  4.16 min,  $m/z$  508 ( $M^+$ +1).

**Example 43:** *N*-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]pyrrolidine-1-carboxamide hydroformate



Prepared by Procedure D in 50 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  2.44 min,  $m/z$  383 ( $M^+$ +1).

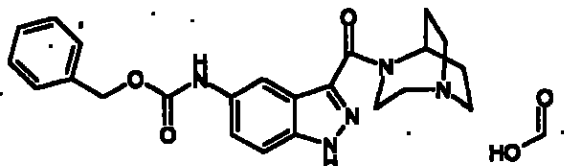
20

**Representative Procedure E.**

Procedure E provides a method for the coupling between amino bicyclobase carboxamides and chloroformates to form carbamate derivatives.

5

**Example 44: Benzyl [3-(1,3-Diazabicyclo[3.2.2]non-3-ylcarbonyl)-1H-indazol-5-yl]carbamate hydroformate.**



10

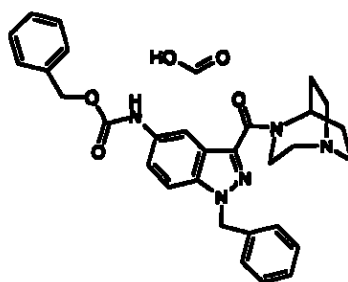
Benzyl chloroformate (0.56 mmol) was added to a solution of the amine (0.4 mmol) in pyridine (4 mL), and the reaction mixture was maintained at rt for 16 h. The reaction mixture was concentrated, and the residue was purified by preparative HPLC to provide the the product in 30% yield, the bis-acylated product in 10% yield, and the N-(1)-benzylated product (Example 45) in 5% yield. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.35 (broad, 2 H), 7.60-7.30 (m, 7 H), 5.20 (s, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 4.25 (m, 1 H), 3.70-3.40 (m, 6 H), 2.50-2.30 (m, 2 H), 2.30-2.10 (m, 2 H); LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 3.74 min, *m/z* 420(M<sup>+</sup>+1).

15

Using this general procedure the following compounds were prepared:

20

**Example 45: Benzyl [1-benzyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1H-indazol-5-yl]carbamate hydroformate**

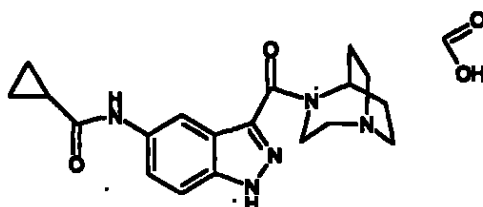


Prepared by Procedure E in 5 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  4.06 min,  $m/z$  510 ( $M^+$ +1).

## 5 Representative Procedure F.

Procedure F provides a method for the coupling between amino bicyclobase carboxamides and acid chlorides to form amide derivatives.

10 **Example 46:** *N*-[1-(Cyclopropylcarbonyl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]cyclopropanecarboxamide hydroformate.

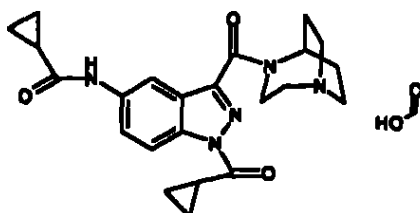


15

Cyclopropanecarbonyl chloride (0.4 mmol) was added to a solution of 3-(2-azabicyclo[3.2.2]non-2-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-amine (0.4 mol) in pyridine (4 mL), and the reaction mixture was maintained at rt for 16 h. The reaction mixture was concentrated, and the residue was purified by preparative HPLC to provide the product in 50% yield, and the bis acylated product in 20% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.31 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 4.50 (m, 2 H), 4.30 (m, 1 H), 3.70-3.50 (m, 6 H), 2.50-2.30 (m, 2 H), 2.30-2.10 (m, 2 H), 1.85 (m, 1 H), 0.97 (m, 2 H), 0.88 (m, 2 H); LC/MS (EI)  $t_R$  2.41 min,  $m/z$  354 ( $M^+$ +1).

25 Using this general procedure the following compounds were prepared:

**Example 47:** *N*-[1-(Cyclopropylcarbonyl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]cyclopropanecarboxamide hydroformate.

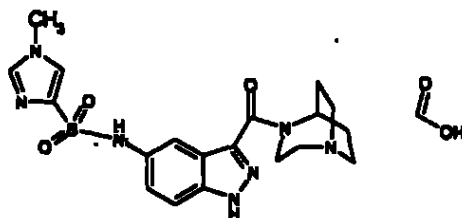


Prepared by Procedure F in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  3.60 min,  $m/z$  423 ( $M^+$ +1).

#### Representative Procedure G.

Procedure G provides a method for the coupling between amino bicyclobase carboxamides and sulfonyl chlorides to form sulfonamide derivatives.

**Example 48:** *N*-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]-1-methyl-1*H*-imidazole-4-sulfonamide hydroformate.



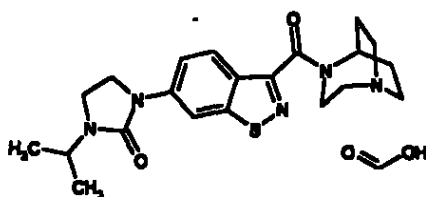
1-Methylimidazole-4-sulphonyl chloride (0.4 mmol) was added to a solution of 3-(2-azabicyclo[3.2.2]non-2-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-amine (0.4 mol) in pyridine (4 mL), and the reaction mixture maintained at rt for 16 h. The reaction mixture was concentrated, and the residue purified by preparative HPLC to provide the product in 50% yield. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.39 (s, 1 H), 7.85 (broad, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.28 (d,  $J$  = 9.0, 1 H), 7.27 (d,  $J$  = 9.0, 1 H), 4.50 (m, 2 H), 4.30 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.50-3.30 (m, 6 H), 2.50-2.30 (m, 2 H), 2.30-2.10 (m, 2 H); LC/MS (EI)  $t_R$  1.72 min,  $m/z$  431 ( $M^+$ +1).

**Representative Procedure H.**

5        Procedure H provides a method for the coupling between brominated bicyclobase carboxamides and monosubstituted cyclic ureas to form urea derivatives.

**Example 49: 1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazol-6-yl]-3-isopropylimidazolidin-2-one hydroformate**

10

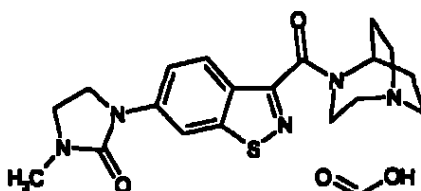


A mixture of toluene (8 mL) and (*R*)-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0.2  
15 mmol) was degassed with nitrogen for 4 minutes, then heated at 80 °C until the (*R*)-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl dissolved completely. The solution was allowed to cool to rt and palladium acetate (0.09 mmol) was added. The mixture was stirred until the palladium acetate completely dissolved. The resultant yellow solution was added to a mixture of 6-bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole (0.33 mmol), 1-isopropylimidazolidin-2-one (0.5 mmol) and cesium carbonate (0.39 mmol) under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was subjected to microwave radiation at 150 °C for 360 s. The inorganic precipitates were removed by filtration, and the filtrate was concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to provide the product in 75% yield. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.17 (s, 1 H), 8.03-7.93 (m, 2 H), 4.30-4.05 (m, 2 H), 3.92 (t, *J* = 7.14, 2 H), 3.70 (t, *J* = 5.7, 2 H), 3.54 (t, *J* = 7.1, 2 H), 3.20-3.00 (m, 6 H), 1.22 (d, *J* = 6.78, 3 6 H); LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 3.10 min, *m/z* 415 (*M*<sup>+</sup>+1).

25

Using this general procedure the following compounds were prepared:

**Example 50:** 1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazol-6-yl]-3-methylimidazolidin-2-one hydroformate

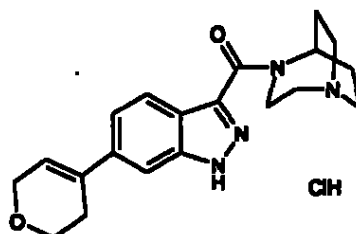


Prepared by Procedure H in 69 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  2.47 min,  $m/z$  386 ( $M^+ + 1$ ).

#### 10 Representative Procedure I.

Procedure I provides a method for the coupling between bicyclobases and carboxylic acids to form carboxamide derivatives and the transformation of these derivatives to their hydrochloric acid salt.

**Example 51:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole hydrochloride



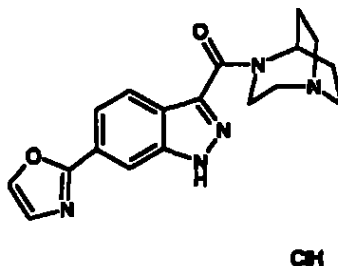
*N,N*-Diisopropylethylamine (7.0 mL) was added to a solution of 6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole-3-carboxylic acid (11.9 mmol) and 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane (10.0 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (80 mL) and tetrahydrofuran (60 mL). After 15 minutes, *N,N,N,N*-tetramethyl-O-(7-azabenzotriazol-

1-yl)uronium hexafluorophosphate (12.1 mmol) was added, and the reaction mixture was maintained at rt for 36 h, and was concentrated to a brown sludge. The residue was diluted with 9/1 dichloromethane/methanol (100 mL) and was washed with 2/1 saturated sodium bicarbonate/water (25 mL). The aqueous layer was back-extracted with 9/1  
5 dichloromethane/methanol (4 x 50 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, treated with silica gel (15 g) and concentrated. The residue was purified by chromatography using a gradient of 50/50 to 0/100 ethyl acetate/(70/30/1) ethylacetate/methanol/ammonium hydroxide).

10 The free base was suspended in ethanol/ethyl acetate (4/1, 100 mL) and was warmed to the boiling point. The reaction mixture was cooled to room temperature and acetyl chloride (505  $\mu$ L) was added dropwise, resulting in the immediate formation of a precipitate. After 1 h, the precipitated solids were collected, dried, and then recrystallized from boiling methanol (60 mL). The product was further purified by suspending the solid  
15 in 95/5 ethanol/water, warming the heterogeneous mixture to 100 °C, and allowing the suspension to cool to rt. The solids were isolated by filtration, washed with cold ethanol, and dried to provide the analytically pure product in 57% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.57 (d,  $J = 8.7$ , 1 H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.6$ , 1 H), 6.06 (s, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.14-4.05 (two m, rotomers, 4 H), 3.76 (t,  $J = 5.3$ , 2 H), 3.54-3.34 (two m, rotomers, 6  
20 H), 2.31-1.92 (three m, 6 H); LC/MS (EI)  $t_R$  2.68 min,  $m/z$  353 ( $M^+ + 1$ ).

Using this general procedure the following compounds were prepared:

25 **Example 52: 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1H-indazole hydrochloride**



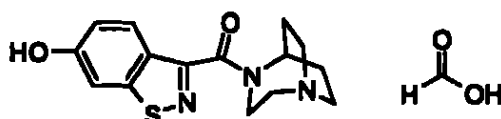
Prepared by Procedure I in 20 % yield. LC/MS (EI)  $t_R$  2.53 min,  $m/z$  338 ( $M^+$ +1).

### Representative Procedure J

Procedure J provides a method for the demethylation of aryl ethers to provide  
5 phenols.

**Example 53:** 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazol-6-ol  
hydroformate.

10



15

20

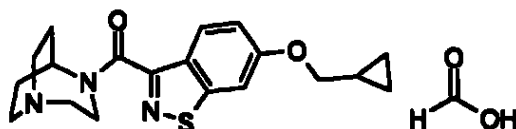
25

A 1.0 M solution of boron tribromide in dichloromethane (10 mL) was added to a suspension of (1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-(6-methoxybenzo[d]isothiazol-3-yl)methanone (2.06 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 mL). The suspension was heated at 50 °C for 16 h and was allowed to cool to rt. The reaction mixture was quenched with methanol (50 mL) and concentrated to dryness. The residue was diluted with methanol, and loaded on a SCX column. The column was washed with methanol (50 mL), 2 M ammonia in methanol (60 mL) and the ammonia wash was concentrated. The residue was purified by chromatography [1/1 to 0/1 ethyl acetate/(70/30/1 ethyl acetate/methanol/ammonium hydroxide)] followed by preparative HPLC to provide the product in 21% yield.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.35 (s, 1 H), 8.01 and 8.00 (two d,  $J = 8.9$ , 1 H), 7.37 (d,  $J = 1.9$ , 1 H), 7.05 and 7.04 (two dd,  $J = 8.9$ , 2.2, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 4.47 (m, 0.3 H), 4.25 (m, 0.7 H), 4.07 (m, 1.3 H), 3.64 (m, 0.3 H), 3.53-3.34 (m, 5 H), 2.45-2.27 (m, 2 H), 2.26-2.04 (m, 2 H); LC/MS (EI)  $t_R$  2.47 min,  $m/z$  304 ( $M^+$ +1).

### Representative Procedure K

Procedure K provides a method for the coupling between phenols and alcohols to form ether analogs.

**Example 54: 6-(Cyclopropylmethoxy)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole hydroformate.**



5

Diisopropyl azodicarboxylate (0.396 mmol) was added dropwise to a solution of 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazol-6-ol (0.359 mmol), cyclopropyl carbinol (0.432 mmol), and triphenylphosphine (0.541 mmol) in tetrahydrofuran (2.2 mL). The reaction mixture was maintained at rt for 16 h, and then the reaction mixture was concentrated. The residue was purified by chromatography using a gradient of 50/50 to 0/100 ethyl acetate/[(70/30/1) ethylacetate/methanol/ammonium hydroxide)]. The compound was further purified by preparative HPLC to provide the product in 39% yield. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.06 and 8.05 (two d, *J* = 9.0 ea, 1 H), 7.56 (d, *J* = 1.8, 1 H), 7.14 and 7.13 (two dd, *J* = 8.7, 2.2 ea, 1 H), 5.00 (m, 0.79 H), 4.50 (m, 0.34 H), 4.25 (t, *J* = 5.6, 0.68 H), 4.09 (t, *J* = 5.6, 1.34 H), 3.95 (d, *J* = 6.9, 2 H), 3.63 (t, *J* = 5.7, 0.70 H), 3.62-3.36 (m, 5 H), 2.45-2.37 (m, 2 H), 2.26-2.02 (two m, 2 H), 1.37-1.27 (m, 1 H), 0.69-0.62 (m, 2 H), 0.42-0.37 (m, 2H); LC/MS (ED) *t<sub>R</sub>* 3.91 min, *m/z* 358 (*M*<sup>+</sup>+1).

15

The following compounds could not be prepared using the procedures set forth above. However, it is believed that these compounds may be prepared using alternate conventional synthetic procedures well known to those of ordinary skill in the art.

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-*N*-(3-methoxybenzyl)-5-({[(3-methoxybenzyl)amino]carbonyl}amino)-1*H*-indazole-1-carboxamide and pharmaceutically acceptable salts thereof,

25

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-8-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one and pharmaceutically acceptable salts thereof,

*N*,1-Dibutyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-amine and pharmaceutically acceptable salts thereof, or

*N*-Butyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-amine and pharmaceutically acceptable salts thereof.

**Example 55: [<sup>3</sup>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<sub>4</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 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 [<sup>3</sup>H] MLA. The nonspecific binding was defined using 1 µM MLA. Competition assay was carried out with 2 nM [<sup>3</sup>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 times with binding buffer and the radioactivity was counted with Trilux.

Binding affinities for the preferred compounds of the invention were 5 nM to 21 µM, especially 5 nM to 2.5 µM.

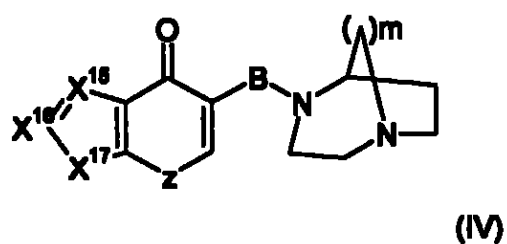
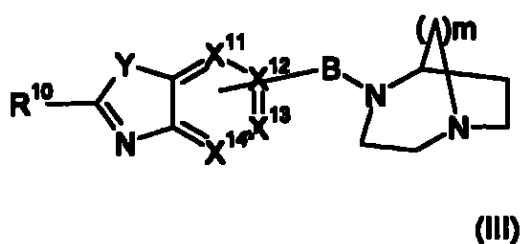
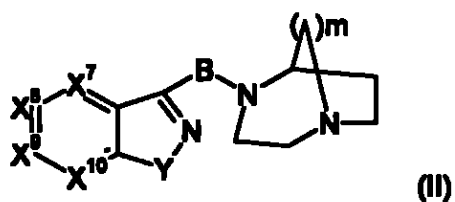
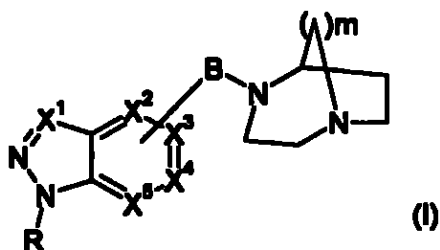
The preceding examples can be repeated with similar success by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

- 5      While the invention has been illustrated with respect to the production of particular compounds, it is readily apparent to those of ordinary skill in the art that variations and modifications of the invention can be made without departing from the spirit or scope of the invention.

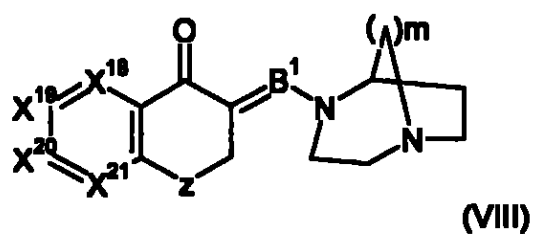
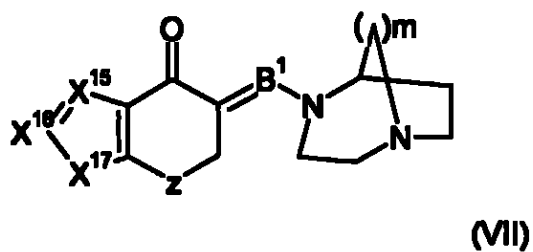
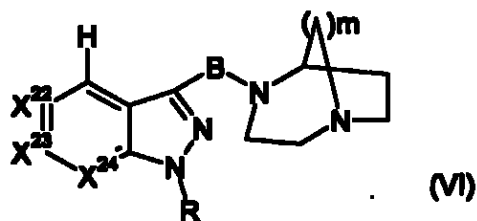
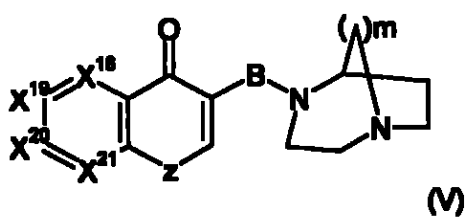
**We Claim:**

1. A compound selected from Formulas I, II, III, IV, V, VI, VII and VIII:

5



10



15

wherein

X<sup>1</sup> is CH or CR<sup>1</sup>;

$X^2$  to  $X^5$  are each, independently, N, CH,  $CR^1$ , or C-, wherein -C represents the point of attachment of group B, and wherein at most one of  $X^2$  to  $X^5$  is N, and one of  $X^2$  to  $X^5$  is -C;

5

$X^7$  to  $X^{10}$  are each, independently, N, CH, or  $CR^2$ , wherein at most one of  $X^7$  to  $X^{10}$  is N;

10

$X^{11}$  to  $X^{14}$  are each, independently N, CH,  $CR^3$ , or C-, wherein -C represents the point of attachment of group B, and wherein at most one of  $X^{11}$  to  $X^{14}$  is N, and one of  $X^{11}$  to  $X^{14}$  is -C;

$X^{15}$  to  $X^{17}$  are each, independently N, O, S, CH, or  $CR^4$ ;

15

$X^{18}$  to  $X^{21}$  are each, independently N, CH, or  $CR^5$ , wherein at most one of  $X^{18}$  to  $X^{21}$  is N;

$X^{22}$  and  $X^{23}$  are each, independently, CH or  $CR^{12}$ , wherein at least one of  $X^{22}$  or  $X^{23}$  is  $CR^{12}$ ;

20

$X^{24}$  is either CH or N;

B is  $CH_2$ , C=O, or C=S;

25

$B^1$  is CH;

Y is O or S;

Z is O or  $NR^{11}$ ;

30

m is 1 or 2;

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, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, or C<sub>1-6</sub>alkyl-Ar,

5

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each, independently,

C<sub>1-6</sub>-alkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

10

C<sub>2-6</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

15

C<sub>2-6</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Si(R<sup>8</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof,

20

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

25

C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof, and/or substituted in the alkyl portion one or more times by one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

30

halogen,

CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 NR<sup>6</sup>COOR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSOR<sup>7</sup>, OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

Ar,

Het, or

OR<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> is halogen, OR<sup>16</sup>, CN, nitro, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, halogenated  
 alkyl having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms,  
 cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, hydroxyalkyl having 1 to 4  
 carbon atoms, NH<sub>2</sub>, monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms,  
 dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon  
 atoms, Ar or Het;

R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are each independently

H,

C<sub>1-6</sub>-alkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl,  
 Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms,  
 dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, C<sub>3-8</sub>-  
 cycloalkyl, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>3-8</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F,  
 Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms,

dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Ar, Het, or combinations thereof,

5 C<sub>3-6</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Si(R<sup>8</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof,

10 C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Ar, Het, or combinations thereof,

15 C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Ar, Het, or combinations thereof, and/or substituted in the alkyl portion one or more times by one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalkylamino  
20 having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Ar, Het, or combinations thereof,

Ar, or

25 Het;

R<sup>8</sup> is C<sub>1-6</sub>-alkyl;

30 R<sup>9</sup> is H,

C<sub>1-6</sub>-alkyl which is unsubstituted or substituted one or more by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

5 C<sub>3-6</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

10 C<sub>3-6</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

15 C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

20 C<sub>4-8</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

Ar, or

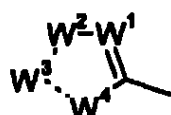
Het;

25 R<sup>10</sup> 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;

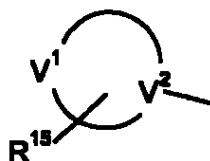
30 R<sup>11</sup> is H, alkyl having 1 to 4 carbon atoms which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, OR<sup>16</sup>, C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, or Het, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms which is unsubstituted

or substituted one or more times by halogen,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , Ar, or Het, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, Ar or Het;

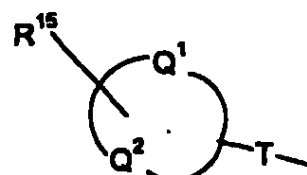
5  $R^{12}$  is  $C_{1-6}$ -alkoxy which is substituted one or more times by F, or is selected from Formulae IX-XI



(IX)



(X)



(XI)

wherein Formula IX represents a 5-membered, unsaturated heterocycle in which the bond  
10 between  $W^2$  and  $W^3$  is a single bond and the, Formula X represents a 5-8-membered, heterocycle which is saturated or partially saturated and wherein the heterocyclic ring may be bridged by a divalent alkylene group having 1 to 3 carbon atoms, and Formula XI represents a 5-8-membered, heterocycle which is saturated, partially saturated, or  
15 unsaturated and wherein the heterocyclic ring may be bridged by a divalent alkylene group having 1 to 3 carbon atoms;

$Q^1$  is O, S, N,  $NR^{13}$ , or  $SO_2$ ;

$Q^2$  is CH,  $CR^{14}$ ,  $CHR^{14}$ , O, S,  $SO_2$ , N, or  $NR^{13}$ ;

20

T is O or  $NR^{10}$ ;

$V^1$  is O, S,  $SO_2$ , N,  $NR^{13}$ ,  $CR^{14}$ , or  $CHR^{14}$ ;

25

$W^1$  is N;

$W^2$  and  $W^3$  are each, independently, O, S, N,  $NR^{13}$ , CH, or  $CR^1$ , in which the bond between  $W^2$  and  $W^3$  is a single bond and the bond between  $W^3$  and  $W^4$  is a double bond, or the bond between  $W^2$  and  $W^3$  is a double bond and the bond between  $W^3$  and  $W^4$  is a single bond;

5

$W^4$  is O, S, N, or  $NR^{13}$ ;

$V^2$  is C, CH, C-OH, or N;

10

$R^{13}$  is H,

$C_{1-6}$ -alkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cycloalkyl,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, or combinations thereof,

15

$C_{3-6}$ -alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cycloalkyl,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, or combinations thereof,

20

$C_{3-6}$ -alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cycloalkyl,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ ,  $Si(R^8)_3$ , Ar, Het, or combinations thereof,

25

$C_{3-8}$ -cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ , unsubstituted  $C_{3-8}$ -cycloalkyl,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, or combinations thereof,

30

$C_{4-10}$ -cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion one or more times by F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ , unsubstituted  $C_{3-8}$ -cycloalkyl,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, or combinations thereof, and/or substituted in the alkyl portion one or

more times by one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

5 SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, CSOR<sup>6</sup>, COR<sup>7</sup>, CSR<sup>7</sup>,

Ar, or

Het;

10

R<sup>14</sup> is H,

15

C<sub>1-6</sub>-alkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>9</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

20

C<sub>2-6</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>9</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

25

C<sub>2-6</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>9</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Si(R<sup>8</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof,

30

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>9</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>9</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or

combinations thereof, and/or substituted in the alkyl portion one or more times by one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

5

halogen,

10

CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COOR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>C<sub>3</sub>OR<sup>7</sup>, OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

Ar,

15

Het, or

OR<sup>9</sup>;

R<sup>15</sup> is H,

20

C<sub>1-6</sub>-alkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>; C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

25

C<sub>2-6</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

30

C<sub>2-6</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Si(R<sup>8</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

5 C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof, and/or substituted in the alkyl portion one or more times by one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH,  
10 SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyloxy which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,  
15

halogen,

20 oxo, thio, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COOR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSOR<sup>7</sup>, OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

Ar,

25 Het, or

OR<sup>9</sup>;

30 R<sup>16</sup> is H,

C<sub>1-8</sub>-alkyl which is unsubstituted or substituted one or more by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

5 C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof, or

10 C<sub>4-8</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof;

15 R<sup>17</sup> and R<sup>18</sup> are each independently 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<sup>19</sup> is H or CONH-CH<sub>2</sub>-Ar;

20

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 carbon atoms,

alkoxy having 1 to 8 carbon atoms,

25

halogen,

amino,

cyano,

hydroxyl,

nitro,

30

halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms,

halogenated alkoxy having 1 to 8 carbon atoms,

hydroxyalkyl having 1 to 8 carbon atoms,  
hydroxyalkoxy having 2 to 8 carbon atoms,  
alkenyloxy having 3 to 8 carbon atoms,  
monoalkylamino having 1 to 8 carbon atoms,  
5 dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon  
atoms,  
carboxy,  
alkoxycarbonyl,  
alkylaminocarbonyl,  
10 acylamido,  
acyloxy,  
alkylthio having 1 to 8 carbon atoms,  
alkylsulphinyl having 1 to 8 carbon atoms,  
alkylsulphonyl having 1 to 8 carbon atoms,  
15 sulfo,  
sulfonylamino,  
Het,  
cycloalkylamino wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 C atoms  
and is optionally substituted by halogen, alkyl having 1 to 8 carbon atoms,  
20 halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon  
atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8  
carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8  
carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,  
aryloxy wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms and  
25 is optionally substituted by halogen, alkyl having 1 to 8 carbon atoms,  
halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon  
atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8  
carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8  
carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,  
30 arylthio wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms and  
is optionally substituted by halogen, alkyl having 1 to 8 carbon atoms,

halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

5                   cycloalkyloxy wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 C atoms and is optionally substituted by halogen, alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio, or  
10                   combinations thereof; 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,  
15                   O or S atom, which is unsubstituted or substituted one or more times by  
          alkyl having 1 to 8 carbon atoms,  
          alkoxy having 1 to 8 carbon atoms,  
          halogen,  
          amino,  
20           cyano,  
          hydroxyl,  
          nitro,  
          halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms,  
          halogenated alkoxy having 1 to 8 carbon atoms,  
25           hydroxyalkyl having 1 to 8 carbon atoms,  
          hydroxyalkoxy having 2 to 8 carbon atoms,  
          alkenyloxy having 3 to 8 carbon atoms,  
          monoalkylamino having 1 to 8 carbon atoms,  
          dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon  
30           atoms,  
          carboxy,

alkoxycarbonyl,  
alkylaminocarbonyl,  
acylamido (e.g., acetamido),  
acyloxy (e.g., acetoxy),  
5 alkylthio having 1 to 8 carbon atoms,  
alkylsulphinyl having 1 to 8 carbon atoms,  
alkylsulphonyl having 1 to 8 carbon atoms,  
sulfo,  
oxo,  
10 sulfonylamino,  
cycloalkylamino wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 carbon atoms and is optionally substituted by halogen, alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,  
15 aryl containing 6 to 10 carbon atoms and is optionally substituted by halogen, alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,  
20 aryl-alkylene group wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms and the alkylene portion contains 1 to 4 carbon atoms and is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl having 1 to 8 C atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,  
25  
30

aryloxy wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms and is optionally substituted by halogen, alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

arylthio wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms and is optionally substituted by halogen, alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

cycloalkyloxy wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 carbon atoms and is optionally substituted by halogen, alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

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, alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio, or combinations thereof; and

pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula  
I
3. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula  
5 II.
4. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula  
III.
5. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula  
IV.
- 10 6. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula  
V.
7. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula  
VI.
8. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula  
15 VII.
9. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula  
VIII.
10. A compound according to claim 1, wherein R in Formulas I and VI is H.  
20
11. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected  
from formula I-VI in which
- R is H, and  
25
- 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
- 30 alkyl having 1 to 8 carbon atoms,  
alkoxy having 1 to 8 carbon atoms,  
halogen,

- amino,  
cyano,  
hydroxyl,  
nitro,  
5 halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms,  
halogenated alkoxy having 1 to 8 carbon atoms,  
hydroxyalkyl having 1 to 8 carbon atoms,  
hydroxyalkoxy having 2 to 8 carbon atoms,  
alkenyloxy having 3 to 8 carbon atoms,  
10 monoalkylamino having 1 to 8 carbon atoms,  
dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms,  
carboxy,  
alkoxycarbonyl,  
alkylaminocarbonyl,  
15 acylamido,  
acyloxy,  
alkylthio having 1 to 8 carbon atoms,  
alkylsulphinyl having 1 to 8 carbon atoms,  
alkylsulphonyl having 1 to 8 carbon atoms,  
20 sulfo,  
sulfonylamino,  
cycloalkylamino wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 carbon atoms  
and is optionally substituted by halogen, alkyl having 1 to 8 carbon atoms,  
halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms,  
25 amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms,  
dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>,  
CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,  
aryl containing 6 to 10 carbon atoms which is optionally substituted by  
halogen, alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon  
30 atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the

alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

aryl-alkylene group wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms and the alkylene portion contains 1 to 4 carbon atoms and is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, alkyl having 1 to 8 C atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

aryloxy wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms and is optionally substituted by halogen, alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

arylthio wherein the aryl portion contains 6 to 10 carbon atoms and is optionally substituted by halogen, alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

cycloalkyloxy wherein the cycloalkyl group has 3 to 7 carbon atoms and is optionally substituted by halogen, alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio,

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, alkyl having 1 to 8 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 8 carbon atoms, alkoxy

having 1 to 4 carbon atoms, amino, monoalkylamino wherein the alkyl portion has 1 to 8 carbon atoms, dialkylamino wherein the alkyl portions each have 1 to 8 carbon atoms, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, cyano, hydroxyl, nitro, oxo, or thio, or combinations thereof;

5 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

12. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from formulas I-V, wherein

R is H, and

10 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are each, independently

C<sub>1-6</sub>-alkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>2-6</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>2-6</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Si(R<sup>8</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

- 5 C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof, and/or substituted in the alkyl portion one or more times by one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,
- 10 C<sub>3-8</sub>-cycloalkyloxy which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,
- 15 halogen,
- CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COOR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSOR<sup>7</sup>, OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,
- 20 Ar,
- Het, or
- 25 OR<sup>9</sup>;
- 30 R<sup>3</sup> is halogen, OH, CN, nitro, alkyl having 1 to 4 carbon atoms, halogenated alkyl having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkyl having 4 to 7 carbon atoms, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, cycloalkoxy having 3 to 7 carbon atoms, cycloalkylalkoxy having 4 to 7 carbon atoms, halogenated alkoxy having 1 to 4 carbon atoms,

hydroxyalkyl having 1 to 4 carbon atoms, hydroxyalkoxy having 2 to 4 carbon atoms,  $\text{NH}_2$ , monoalkylamino having 1 to 4 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group independently has 1 to 4 carbon atoms, Ar or Het;

5

$\text{R}^6$  and  $\text{R}^7$  are each independently

H,

10  $\text{C}_{1-6}$ -alkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms,  $\text{C}_{3-6}$ -cycloalkyl, Ar, Het, or combinations thereof,

15  $\text{C}_{2-6}$ -alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms,  $\text{C}_{3-6}$ -cycloalkyl, Ar, Het, or combinations thereof,

20  $\text{C}_{2-6}$ -alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms,  $\text{C}_{3-6}$ -cycloalkyl,  $\text{Si}(\text{R}^8)_3$ , Ar, Het, or combinations thereof,

25

$\text{C}_{3-6}$ -cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms,  $\text{C}_{3-6}$ -cycloalkyl,  $\text{Si}(\text{R}^8)_3$ , Ar, Het, or combinations thereof,

30

5

C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is unsubstituted or substituted in the cycloalkyl portion one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof, and/or substituted in the alkyl portion one or more times by one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, monoalkylamino having 1 to 6 carbon atoms, dialkylamino wherein each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, or combinations thereof,

10

Ar, or

Het;

15

R<sup>9</sup> is H,

20

C<sub>1-6</sub>-alkyl which is unsubstituted or substituted one or more by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

25

C<sub>3-6</sub>-alkenyl which is unsubstituted or substituted one or more by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, SH, SR<sup>13</sup>, SOR<sup>13</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

30

C<sub>3-6</sub>-alkynyl which is unsubstituted or substituted one or more by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

5

C<sub>4-8</sub>-cycloalkyl/alkyl which is unsubstituted or substituted one or more times by F, Cl, Br, I, CN, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, unsubstituted C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, or combinations thereof,

10

Ar, or

Het; and

15 R<sup>11</sup> is H,

alkyl having 1 to 4 carbon atoms which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, or Het,

20

cycloalkyl having 3 to 7 carbon atoms which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, OH, alkoxy having 1 to 4 carbon atoms, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, or Het,

25

Ar, or

Het.

13. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from formulas I, II, IV and V, and at least one of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> is C<sub>1-6</sub>-alkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, C<sub>2-6</sub>-alkenyl which is substituted at least one time

30

by OR<sup>16</sup>, C<sub>2-6</sub>-alkynyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, or C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, and R<sup>16</sup> is other than H or C<sub>1-4</sub>-alkyl.

5           14. A compound according to claim 1, wherein said compound is of formula III, R<sup>3</sup> is OR<sup>16</sup>, and R<sup>16</sup> is other than H, C<sub>1-4</sub>-alkyl, halogenated C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl or C<sub>4-8</sub>-cycloalkylalkyl.

10           15. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from formulas I, II, IV and V, and at least one of R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> is C<sub>1-6</sub>-alkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, C<sub>2-6</sub>-alkenyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, C<sub>2-6</sub>-alkynyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, or C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, and R<sup>16</sup> is other than H or C<sub>1-4</sub>-alkyl.

15

          16. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from formulas I, II, IV and V, and at least one R<sup>9</sup> is C<sub>1-6</sub>-alkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, C<sub>2-6</sub>-alkenyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, C<sub>2-6</sub>-alkynyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, C<sub>3-8</sub>-cycloalkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, or C<sub>4-10</sub>-cycloalkylalkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, and R<sup>16</sup> is other than H or C<sub>1-4</sub>-alkyl.

          17. A compound according to claim 1, wherein said compound is of formula IV, Z is NR<sup>11</sup>, R<sup>11</sup> is C<sub>1-4</sub>-alkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup> or C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl which is substituted at least one time by OR<sup>16</sup>, and R<sup>16</sup> is other than H or C<sub>1-4</sub>-alkyl.

25

          18. A compound according to claim 1, wherein

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$ , and  $R^{15}$  are each, independently, halogen, nitro,  $NR^6R^7$ , amino, alkylamino, dialkylamino, unsubstituted or substituted phenyl,  $NR^6CONR^6R^7$ , hydroxyl, alkoxy, halogenated alkoxy, or alkylsulfonamide;

5  $R^3$  is halogen, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxyl, alkoxy, or halogenated alkoxy; and

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$ , and  $R^{11}$  are each, independently, unsubstituted or substituted phenyl.

10 19. A compound according to claim 1, wherein Ar is in each case phenyl, naphthyl 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.

15 20. A compound according to claim 1, wherein Het is in each case tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, oxazolinyl, isoxazolinyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, benzopyranyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl or naphthyridinyl, which is unsubstituted or substituted one or more times  
20 by halogen, aryl, alkyl, hydroxy, alkoxy, cyano, trifluoromethyl, nitro, oxo, amino, alkylamino, or dialkylamino.

21. A compound according to claim 1, wherein Het is in each case 2-quinolinyl, 1,3-benzodioxyl, 2-thienyl, 2-benzofuranyl, 2-benzothiophenyl, 3-thienyl,  
25 2,3-dihydro-5-benzofuranyl, 4-indoyl, 4-pyridyl, 3-quinolinyl, 4-quinolinyl, 1,4-benzodioxan-6-yl, 3-indoyl, 2-pyrrolyl, benzopyran-6-yl, 5-indolyl, 1,5-benzoxepin-8-yl, 3-pyridyl, 6-coumarinyl, 5-benzofuranyl, 2-isoimidazol-4-yl, 3-pyrazolyl, 3-carbazolyl, 2-thiazolyl, 2-oxazolyl, 1-imidazolyl, or 2-imidazolyl, which is unsubstituted or substituted one or more times by halogen, aryl, alkyl, hydroxy, alkoxy, cyano,  
30 trifluoromethyl, nitro, oxo, amino, alkylamino, or dialkylamino.

22. A compound according to claim 1, wherein the heterocyclic groups of Formulas IX-XI are selected from thiazolyl, substituted thiazolyl, thiazolylamino, substituted thiazolylamino, oxazolyl, substituted oxazolyl, imidazolyl, substituted imidazolyl, pyranyl, substituted pyranyl, piperidinyl, substituted piperidinyl, 5 pyrrolydiny, substituted pyrrolydiny, pyrrolydinyloxy, and substituted pyrrolydinyloxy.

23. A compound according to claim 14, wherein the heterocyclic groups of Formulas IX-XI are selected from 5-methyl-1,3-thiazol-2-yl, 4-methyl-1,3-thiazol-2-yl, 1,3-thiazol-2-yl, 1,3-oxazol-2-yl, 1,3-imidazol-2-yl, 5-methyl-1,3-oxazol-2-yl, 4-methyl-10 1,3-oxazol-2-yl, pyran-4-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-3-yloxy, 3-hydroxypyrrolidin-1-yl, and 1,3-thiazol-2-ylamino.

24. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from formulas II and VI, and B is C=O. 15

25. A compound according to claim 1, wherein said compound is of formula V, and B is CH<sub>2</sub> or C=O.

26. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from 20 formulas IV and V, and Z is O or NH.

27. A compound according to claim 1, wherein said compound is of formula II and Y is S.

25 28. A compound according to claim 1, wherein m is 2.

29. A compound according to claim 1, wherein R<sup>12</sup> is of Formula IX, and is oxazolyl, thiazolyl, 4-methylthiazolyl, or 5-methylthiazolyl.

30 30. A compound according to claim 1, wherein R<sup>12</sup> is of Formula X and is tetrahydropyran and dihydropyran.

31. A compound according to claim 1, wherein R<sup>12</sup> is of Formula X and is 3-methyl-imidazolidin-2-one or 3-isopropyl-imidazolidin-2-one.
- 5 32. A compound according to claim 1, wherein R<sup>12</sup> is halogenated alkoxy.
33. A compound according to claim 1, wherein R<sup>2</sup> is OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, ethoxy, cyclopropylmethoxy, or cyclopropyl.
- 10 34. A compound according to claim 1, wherein R<sup>5</sup> is OCH<sub>3</sub>.
35. A compound according to claim 1, wherein said compound is of Formula VI.
- 15 36. A compound according to claim 1, wherein said compound is not:  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-N-(3-methoxybenzyl)-5-([(3-methoxybenzyl)amino]carbonyl)amino)-1H-indazole-1-carboxamide and pharmaceutically acceptable salts thereof,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-8-(methoxy)-4H-chromen-4-one and  
20 pharmaceutically acceptable salts thereof,  
N,1-Dibutyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1H-indazol-5-amine and pharmaceutically acceptable salts thereof, or  
N-Butyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1H-indazol-5-amine and pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 25 37. A compound according to claim 36, wherein said compound is not:  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-methoxy-4H-chromen-4-one and pharmaceutically acceptable salts thereof,  
5-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole and pharmaceutically  
30 acceptable salts thereof,

- 6-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole and pharmaceutically acceptable salts thereof,  
6-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole and pharmaceutically acceptable salts thereof,  
5 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-methoxyquinolin-4(1*H*)-one and pharmaceutically acceptable salts thereof,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-7-methoxyquinolin-4(1*H*)-one and pharmaceutically acceptable salts thereof,  
N,N,1-Tributyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazol-5-amine and  
10 pharmaceutically acceptable salts thereof, and  
5-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole and pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 15 38. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from:  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole  
20 hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole,  
25 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate,  
30 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole  
5 hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole,  
10 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-methoxy-1,2-benzisothiazole hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-methoxy-1,2-benzisothiazole,  
4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole hydroformate, and  
4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole; and  
15 pharmaceutically acceptable salts thereof.

39. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from:  
20 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-4*H*-chromen-4-one hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-4*H*-chromen-4-one,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole hydroformate, and  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-  
25 indazole; and  
pharmaceutically acceptable salts thereof.

40. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from:  
30 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisoxazole hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisoxazole,

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole  
hydrochloride,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole  
5 hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-  
indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole  
hydroformate,  
10 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole  
hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(ethoxy)-1,2-benzisothiazole  
15 hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(ethoxy)-1,2-benzisothiazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole  
hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole,  
20 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole  
hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-7-(methoxy)-1,2-benzisothiazole  
hydroformate,  
25 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-7-(methoxy)-1,2-benzisothiazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-5-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-6-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one  
hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-6-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one,  
30 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-7-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one,

- 6-(Cyclopropylmethoxy)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole,  
6-Cyclopropyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole hydroformate,  
5 6-Cyclopropyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole, 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate, and  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole;  
and  
10 pharmaceutically acceptable salts thereof.

41. A compound according to claims 1, wherein said compound is selected from:  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(methoxy)-1,2-benzisothiazole  
15 hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(methoxy)-1,2-benzisothiazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-5-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-7-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one  
20 hydroformate,  
6-Bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole hydroformate,  
6-Bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole,  
1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazol-6-yl]-3-isopropylimidazolidin-2-one hydroformate,  
25 1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazol-6-yl]-3-isopropylimidazolidin-2-one,  
1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazol-6-yl]-3-methylimidazolidin-2-one hydroformate,  
1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazol-6-yl]-3-  
30 methylimidazolidin-2-one,

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-oxazol-2-yl)-1H-indazole  
hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-oxazol-2-yl)-1H-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1H-indazole  
5 hydrochloride,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(difluoromethoxy)-1H-indazole  
hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(difluoromethoxy)-1H-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(difluoromethoxy)-1H-indazole  
10 hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(difluoromethoxy)-1H-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-1H-  
indazole hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-1H-  
15 indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-1H-indazole  
hydrochloride,  
(3E)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-6-methoxy-2,3-dihydro-4H-chromen-  
4-one hydroformate,  
20 (3E)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-6-methoxy-2,3-dihydro-4H-chromen-  
4-one,  
(3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-5-methoxy-2,3-dihydro-4H-  
chromen-4-one hydroformate,  
(3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-5-methoxy-2,3-dihydro-4H-  
25 chromen-4-one,  
(3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-  
chromen-4-one hydroformate, and  
(3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmethylene)-7-methoxy-2,3-dihydro-4H-  
chromen-4-one;  
30 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

42. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 41 and a pharmaceutically acceptable carrier.

43. A method of selectively activating/stimulating  $\alpha$ -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 41.

44. 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 41.

45. A method according to claim 44, 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.

46. 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 41.

47. 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 41.

48. 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 41 to inhibit the binding of an amyloid beta peptide with nACh receptors.

5

49. 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 41.

10

50. 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 41.

15

51. 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 41.

20

52. 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 41.

25

53. 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 Puglistica (Boxer Syndrome), or animal dementia comprising administering to the patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 41.

30

54. 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 41.

5

55. A method for treating a patient suffering from memory impairment comprising administering to the patient a compound according to any one of claims 1 to 41.

10

56. A method according to claim 55, wherein said memory impairment is due to decreased nicotinic acetylcholine receptor activity.

57. 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 41.

15

58. 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 41.

20

59. 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 41.

25

60. 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 41.

30

61. A method for protecting neurons in a patient from neurotoxicity induced by activation of  $\alpha 7$ nACh receptors comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 41.

5 62. A method for the treatment or prophylaxis of a neurodegenerative disorder by inhibiting the binding of A $\beta$  peptides to  $\alpha 7$ nACh receptors in a patient, comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 41.

10 63. 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 41.

15 64. A method according to claim 63, wherein said inflammatory disease is rheumatoid arthritis, diabetes or sepsis.

65. A method for selectively activating/stimulating  $\alpha$ -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 selected from:

20 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole  
hydroformate,  
25 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole  
hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole  
30 hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-oxazol-2-yl)-1*H*-indazole,

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole  
 5 hydroformate,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
 10 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole hydroformate,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1*H*-indazole,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-methoxy-1,2-benzisothiazole hydroformate,  
 15 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-methoxy-1,2-benzisothiazole,  
 4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole hydroformate, and  
 4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1*H*-indazole; and  
 pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 20 66. A method for selectively activating/stimulating  $\alpha$ -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 selected from:
- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisoxazole hydroformate,  
 25 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisoxazole,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydrochloride,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole  
 30 hydroformate,

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole hydroformate,  
5 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(ethoxy)-1,2-benzisothiazole  
10 hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(ethoxy)-1,2-benzisothiazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-1*H*-indazole,  
15 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-6-(trifluoromethoxy)-1,2-benzisothiazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-7-(methoxy)-1,2-benzisothiazole hydroformate,  
20 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-7-(methoxy)-1,2-benzisothiazole,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-5-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-6-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one hydroformate,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-6-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one,  
25 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl-methyl)-7-(methoxy)-4*H*-chromen-4-one,  
6-(Cyclopropylmethoxy)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole,  
6-Cyclopropyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole hydroformate,  
30 6-Cyclopropyl-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisothiazole,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole  
hydroformate,

and

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-5-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1*H*-indazole;

5 and

pharmaceutically acceptable salts thereof.

67: A method according to any one of claims 43 to 66, wherein said patient is  
a human.

10

## **1H-INDAZOLES, BENZOTIAZOLES, 1,2-BENZOISOXAZOLES, 1,2-BENZOISOTIAZOLES Y CROMONAS Y PREPARACIÓN Y USOS DE LOS MISMOS**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente de EE.UU. N°: 60/568.696, presentada el 7 de mayo, 2004, Solicitud de Patente de EE.UU. N°: 60/574.712, presentada el 27 de mayo, 2004, y Solicitud de Patente de EE.UU. N°: 60/629.469, presentada el 10 de noviembre, 2004, cuyos contenidos se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

### **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se relaciona en general con el campo de los ligandos para receptores nicotínicos de acetil colina (nAChR), la activación de los nAChRs, y el tratamiento de los estados de enfermedad asociados con receptores nicotínicos de acetil colina defectuosos o que no funcionan correctamente, especialmente del cerebro. Además, la presente invención se relaciona con compuestos novedosos que actúan como ligandos para el subtipo  $\alpha 7$  de nAChR, con los métodos para preparar dichos compuestos, con las composiciones que comprenden dichos compuestos, y con los métodos para usar los mismos.

### **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Existen dos tipos de receptores para el neurotransmisor acetilcolina: los receptores muscarínicos y los receptores nicotínicos, que se basan en la acción selectiva de la muscarina y de la nicotina, respectivamente. Los receptores muscarínicos son receptores acoplados a la proteína G. Los receptores nicotínicos son miembros de la familia de canales iónicos regulados por ligando. Cuando se activan, la conductancia de los iones a través de los canales iónicos nicotínicos aumenta.

La proteína del receptor alfa-7 nicotínico forma un canal homo-pentamérico in vitro que es altamente permeable a una variedad de cationes (por ej.,  $\text{Ca}^{++}$ ). Cada receptor alfa-7 nicotínico tiene cuatro dominios transmembrana, denominados M1, M2, M3, y M4. Se ha sugerido que el dominio M2 forma el revestimiento de las paredes del canal. La alineación de secuencias muestra que el alfa-7 nicotínico se conserva en un alto grado durante la evolución. El dominio M2 que reviste el canal es idéntico en secuencia proteica desde el pollo hasta el ser humano. Para un análisis acerca del receptor alfa-7, véase por ejemplo, Revah et al. (1991), *Nature*, 353, 846-849; Galzi et al. (1992), *Nature* 359, 500-505; Fucile et al. (2000), *PNAS* 97(7), 3643-3648; Briggs et al.

(1999), *Eur. J. Pharmacol.* 366 (2-3), 301-308; y Gopalakrishnan et al. (1995), *Eur. J. Pharmacol.* 290(3), 237-246.

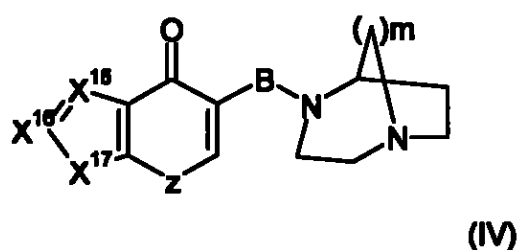
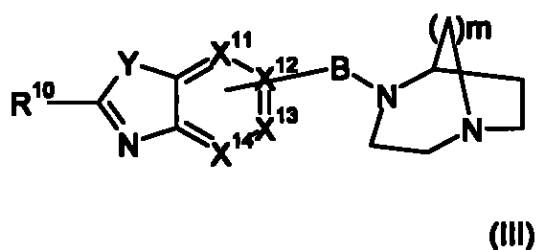
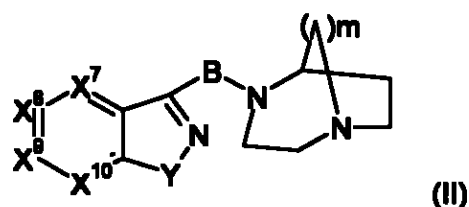
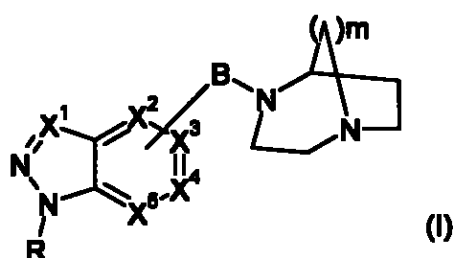
El canal del receptor alfa-7 nicotínico se expresa en diversas regiones cerebrales, y se cree que está involucrado en numerosos procesos biológicos de importancia para el sistema nervioso central (CNS), incluyendo el aprendizaje y la memoria. Los receptores alfa-7 nicotínicos se localizan tanto en las terminaciones presinápticas como postsinápticas, y se ha sugerido que están involucradas en la modulación de la transmisión sináptica. Por consiguiente es de interés desarrollar compuestos novedosos que actúen como ligandos para el subtipo  $\alpha 7$  de nAChR, con el propósito de tratar estados de enfermedad asociados con receptores nicotínicos de acetil colina defectuosos o que no funcionan correctamente.

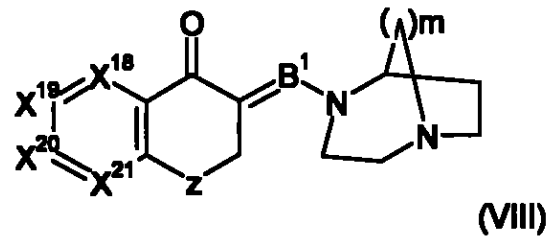
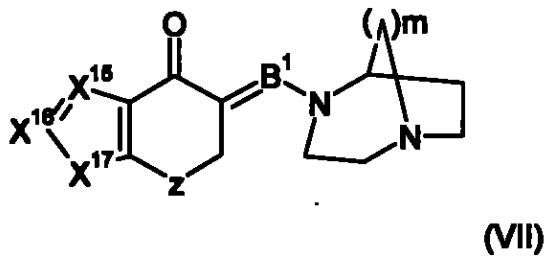
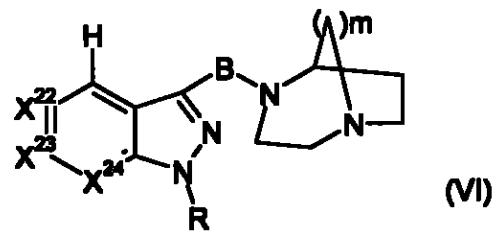
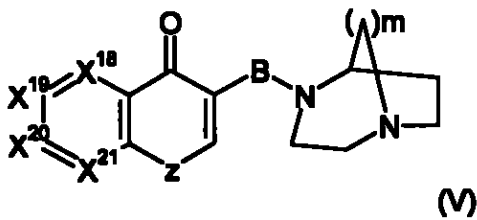
### RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos que actúan como ligandos para el subtipo  $\alpha 7$  de nAChR, con los métodos para preparar dichos compuestos, con las composiciones que comprenden dichos compuestos, y con los métodos para usar los mismos.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención incluye compuestos de Fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII o VIII:





en donde

$X^1$  es CH o  $CR^1$ ;

$X^2$  a  $X^5$  son cada uno, en forma independiente, N, CH,  $CR^1$ , o C-, donde -C representa el punto de unión del grupo B, y donde a lo sumo uno de  $X^2$  a  $X^5$  es N, y uno de  $X^2$  a  $X^5$  es -C (preferentemente  $X^3$  o  $X^4$ ), preferentemente  $X^1$  es CH, o  $CR^1$ ,  $X^2$  y  $X^5$  son N o CH, y  $X^3$  y  $X^4$  son N, CH,  $CR^1$ , o C-;

$X^7$  a  $X^{10}$  son cada uno, en forma independiente, N, CH, o  $CR^2$ , donde a lo sumo uno de  $X^7$  a  $X^{10}$  es N;

$X^{11}$  a  $X^{14}$  son cada uno, en forma independiente N, CH,  $CR^3$ , o C-, donde -C representa el punto de unión del grupo B, y donde a lo sumo uno de  $X^{11}$  a  $X^{14}$  es N, y uno de  $X^{11}$  a  $X^{14}$  es -C (preferentemente  $X^{12}$  o  $X^{13}$ );

$X^{16}$  a  $X^{17}$  son cada uno, en forma independiente N, O, S, CH, o  $CR^4$ ;

$X^{18}$  a  $X^{21}$  son cada uno, en forma independiente N, CH, o  $CR^5$ , donde a lo sumo uno de  $X^{18}$  a  $X^{21}$  es N;

$X^{22}$  y  $X^{23}$  son cada uno, en forma independiente, CH o  $CR^{12}$ , donde al menos uno de  $X^{22}$  o  $X^{23}$  es  $CR^{12}$ ;

$X^{24}$  es opcionalmente CH o N;

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

$B^1$  es CH;

Y es O o S;

Z es O o  $NR^{11}$ ;

m es 1 o 2;

**R** es H, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono, cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono, o C<sub>1-6</sub>alquil-Ar (por ejemplo, bencilo),

**5** **R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>** son cada uno, en forma independiente,

C<sub>1-6</sub>-alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>),

**10** C<sub>2-6</sub>-alquenilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>),

C<sub>2-6</sub>-alquinilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Si(R<sup>8</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, C<sub>2</sub>H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>),

**15** C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo),

**20** C<sub>4-10</sub>-cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.),

**25** halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I),

CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COOR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSOR<sup>7</sup>, OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

**30** Ar (por ejemplo, fenilo),

Het (por ejemplo, tienilo), o

OR<sup>6</sup> (por ejemplo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalcoxi);

R<sup>3</sup> es halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), OR<sup>16</sup> (por ejemplo, OCH<sub>3</sub>, ciclopropiloxi, ciclopropilmetoxi, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, hidroxietoxi), CN, nitro, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, CF<sub>3</sub>), cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo), cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo), hidroxialquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo), NH<sub>2</sub>, monoalquilamino de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilamino), dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene en forma independiente de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, dimetilamino), Ar (por ejemplo, fenilo) o Het;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno en forma independiente

H,

C<sub>1-6</sub>-alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino), C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>),

C<sub>3-6</sub>-alquenilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino), C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>),

C<sub>3-6</sub>-alquinilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino), C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, C<sub>2</sub>H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>),

5

$C_{3-6}$ -cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ , monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino),  $C_{3-6}$ -cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo),

10

$C_{4-10}$ -cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ , monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino),  $C_{3-6}$ -cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ , monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino),  $C_{3-6}$ -cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.),

15

Ar, o

Het;

$R^6$  es  $C_{1-6}$ -alquilo (por ejemplo,  $CH_3$ );

$R^6$  es H,

20

$C_{1-6}$ -alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-6}$ -cicloalquilo,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CF_3$ ),

$C_{3-6}$ -alquenilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-6}$ -cicloalquilo,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo,  $C_2H_5$ ,  $C_3H_5$ ),

25

$C_{3-6}$ -alquinilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-6}$ -cicloalquilo,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo,  $C_2H$ ,  $C_3H_3$ ),

$C_{3-6}$ -cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-6}$ -cicloalquilo no sustituido,  $SO_2R^6$ ,

$\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo),

$\text{C}_{4-8}$ -cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $\text{OR}^{16}$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , SH,  $\text{SR}^8$ ,  $\text{SOR}^8$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo no sustituido,  $\text{SO}_2\text{R}^8$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.),

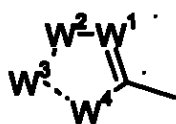
Ar, o

Het;

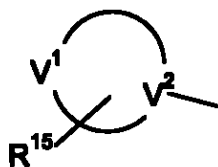
$\text{R}^{10}$  es H, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ), alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo,  $\text{CF}_3$ ), cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo), o cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.);

$\text{R}^{11}$  es H, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono (el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno,  $\text{OR}^{16}$ ,  $\text{C}_{3-8}$  cicloalquilo,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , Ar, o Het), cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono (el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno,  $\text{OR}^{16}$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , Ar, o Het), cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.), Ar o Het (por ejemplo,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CF}_3$ , ciclopropilo, ciclopentilo, fenilo);

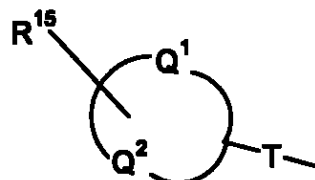
$\text{R}^{12}$  es  $\text{C}_{1-6}$ -alcoxi el cual se sustituye una o más veces con F, o se selecciona entre las Fórmulas IX-XI



(IX)



(X)



(XI)

donde la Fórmula IX representa un heterociclo insaturado de 5 miembros en el cual la unión entre  $\text{W}^2$  y  $\text{W}^3$  es una unión simple y la Fórmula X representa un heterociclo de 5-8 miembros el cual es saturado o parcialmente saturado y donde el anillo heterocíclico se puede

unir con un puente por un grupo alquileo bivalente de entre 1 y 3 átomos de carbono, y Fórmula XI representa un heterociclo de 5-8 miembros el cual es saturado, parcialmente saturado, o insaturado y donde el anillo heterocíclico se puede unir con un puente por un grupo alquileo bivalente de entre 1 y 3 átomos de carbono;

- 5             $Q^1$     es O, S, N,  $NR^{13}$ , o  $SO_2$ ;
- $Q^2$     es CH,  $CR^{14}$ ,  $CHR^{14}$ , O, S,  $SO_2$ , N, o  $NR^{13}$ ;
- T      es O o  $NR^{10}$ ;
- $V^1$     es O, S,  $SO_2$ , N,  $NR^{13}$ ,  $CR^{14}$ , o  $CHR^{14}$ ;
- $W^1$     es N;
- 10            $W^2$  y  $W^3$  son cada uno, en forma independiente, O, S, N,  $NR^{13}$ , CH, o  $CR^1$ , en el cual la unión entre  $W^2$  y  $W^3$  es una unión simple y la unión entre  $W^3$  y  $W^4$  es una unión doble, o la unión entre  $W^2$  y  $W^3$  es una unión doble y la unión entre  $W^3$  y  $W^4$  es una unión simple;
- $W^4$     es O, S, N, o  $NR^{13}$ ;
- $V^2$     es C, CH, C-OH, o N;
- 15            $R^{13}$     es H,
- $C_{1-6}$ -alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-6}$ -cicloalquilo,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CF_3$ ),
- $C_{3-6}$ -alquenilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-6}$ -cicloalquilo,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo,  $C_2H_3$ ,  $C_3H_5$ ),
- 20            $C_{3-6}$ -alquinilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-6}$ -cicloalquilo,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ ,  $Si(R^5)_3$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo,  $C_2H$ ,  $C_3H_3$ ),
- 25            $C_{3-6}$ -cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-6}$ -cicloalquilo no sustituido,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo),
- $C_{4-10}$ -cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción
- 30           cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,

- C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.), SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.),**
- SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, CSOR<sup>6</sup>, COR<sup>7</sup>, CSR<sup>7</sup>, Ar, o Het;**
- R<sup>14</sup> es H,**
- C<sub>1-8</sub>-alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>),**
- C<sub>2-6</sub>-alqueno el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>),**
- C<sub>2-6</sub>-alquino el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, C<sub>2</sub>H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>),**
- C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo),**
- C<sub>4-10</sub>-cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.),**
- halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I,).**

CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COOR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSOR<sup>7</sup>, OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

Ar,

5 Het, o

OR<sup>6</sup>;

R<sup>16</sup> es H,

C<sub>1-6</sub>-alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>),

10

C<sub>2-6</sub>-alquenilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>),

C<sub>2-6</sub>-alquinilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, C<sub>2</sub>H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>),

15

C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo),

20

C<sub>4-10</sub>-cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.),

25

C<sub>3-6</sub>-cicloalquiloxi el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>,

- $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi),
- halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I,),
- oxo, tio, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,
- 5  $\text{CSNR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{COOR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{COR}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CSR}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CSNR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{COOR}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CSOR}^7$ ,  $\text{OCONR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{OCSNR}^6\text{R}^7$ ,
- Ar,
- Het, o
- $\text{OR}^6$ ;
- 10  $\text{R}^{16}$  es H,
- $\text{C}_{1-4}$ -alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , SH,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CF}_3$ ),
- 15  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , SH,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo no sustituido,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo), o
- $\text{C}_{4-8}$ -cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , SH,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo no sustituido,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.);
- 20  $\text{R}^{17}$  y  $\text{R}^{18}$  son cada uno en forma independiente H, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ), alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo,  $\text{CF}_3$ ), cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo), o cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.);
- 25  $\text{R}^{19}$  es H o  $\text{CONH-CH}_2\text{-Ar}$ ,

|           |           |                                                                                                                                                    |
|-----------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | <b>Ar</b> | <b>es un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con</b>                                     |
|           |           | <b>alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,</b>                                                                                                   |
|           |           | <b>alcoxi de entre 1 y 8 átomos de carbono,</b>                                                                                                    |
| <b>5</b>  |           | <b>halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl),</b>                                                                                          |
|           |           | <b>amino,</b>                                                                                                                                      |
|           |           | <b>ciano,</b>                                                                                                                                      |
|           |           | <b>hidroxilo,</b>                                                                                                                                  |
|           |           | <b>nitro,</b>                                                                                                                                      |
| <b>10</b> |           | <b>alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono,</b>                                                                                        |
|           |           | <b>alcoxi halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono,</b>                                                                                         |
|           |           | <b>hidroxialquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,</b>                                                                                            |
|           |           | <b>hidroxialcoxi de entre 2 y 8 átomos de carbono,</b>                                                                                             |
|           |           | <b>alqueniilo de entre 3 y 8 átomos de carbono,</b>                                                                                                |
| <b>15</b> |           | <b>monoalquilamino de entre 1 y 8 átomos de carbono,</b>                                                                                           |
|           |           | <b>dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono,</b>                                                    |
|           |           | <b>carboxi,</b>                                                                                                                                    |
|           |           | <b>alcoxycarbonilo,</b>                                                                                                                            |
| <b>20</b> |           | <b>alquilaminocarbonilo,</b>                                                                                                                       |
|           |           | <b>acilamido (por ejemplo, acetamido),</b>                                                                                                         |
|           |           | <b>aciloxi (por ejemplo, acetoxi),</b>                                                                                                             |
|           |           | <b>alquiltio de entre 1 y 8 átomos de carbono,</b>                                                                                                 |
|           |           | <b>alquilsulfinilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,</b>                                                                                           |
| <b>25</b> |           | <b>alquilsulfonilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,</b>                                                                                           |
|           |           | <b>sulfo,</b>                                                                                                                                      |
|           |           | <b>sulfonilamino,</b>                                                                                                                              |
|           |           | <b>Het,</b>                                                                                                                                        |
| <b>30</b> |           | <b>cicloalquilamino donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, o I,</b> |

preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

5

ariloxi donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y se sustituye opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

10

arilitio donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y se sustituye opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

15

cicloalquiloxi donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o

20

combinaciones de los mismos; y

25

Het es un grupo heterocíclico (por ejemplo, furilo, tienilo, metiltienilo, bitienilo, bencilprazolilo, tiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo), el cual es completamente saturado, parcialmente saturado o

30

completamente insaturado, con 5 a 10 átomos de anillo en el cual al menos 1 átomo de anillo es un átomo de N, O o S, el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con

- 5
  - alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,
  - alcoxi de entre 1 y 8 átomos de carbono,
  - halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl),
  - amino,
  - ciano,
  - hidroxilo,
- 10
  - nitro,
  - alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono,
  - alcoxi halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono,
  - hidroxialquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,
  - hidroxialcoxi de entre 2 y 8 átomos de carbono,
- 15
  - alquienilo de entre 3 y 8 átomos de carbono,
  - monoalquilamino de entre 1 y 8 átomos de carbono,
  - dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono,
  - carboxi,
- 20
  - alcoxicarbonilo,
  - alquilaminocarbonilo,
  - acilamido (por ejemplo, acetamido),
  - aciloxi (por ejemplo, acetoxi),
  - alquiltio de entre 1 y 8 átomos de carbono,
- 25
  - alquilsulfinilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,
  - alquilsulfonilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,
  - sulfo,
  - oxo,
  - sulfonilamino,

cicloalquilamino donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y se sustituye opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

grupo arilo-alquileo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, fenpropilo) donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y la porción alquileo contiene entre 1 y 4 átomos de carbono y es insustituída o se sustituye una o más veces con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

ariloxi donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y se sustituye opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

arilitio donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y se sustituye opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

cicloalquilloxi donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 C átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

grupo heterocíclico, el cual es completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado, con 5 a 10 átomos de anillo en el cual al menos 1 átomo de anillo es un átomo de N, O o S, el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o combinaciones de los mismos; y

sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

De acuerdo a un aspecto adicional de la invención, los compuestos se seleccionan entre las Fórmulas I-VI, donde

R es H, y

Het es un grupo heterocíclico (por ejemplo, furilo, tienilo, metiltienilo, bitienilo, bencilprazolilo, tiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, pirrolidinilo, morfolinilo,

tiomorfolinilo), el cual es completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado, con 5 a 10 átomos de anillo en el cual al menos 1 átomo de anillo es un átomo de N, O o S, el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con

- 5                   alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
                    alcoxi de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
                    halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl),  
                    amino,  
                    ciano,
- 10                  hidroxilo,  
                    nitro,  
                    alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
                    alcoxi halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
                    hidroxialquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,
- 15                  hidroxialcoxi de entre 2 y 8 átomos de carbono,  
                    alqueniilo de entre 3 y 8 átomos de carbono,  
                    monoalquilamino de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
                    dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono,
- 20                  carboxi,  
                    alcoxicarbonilo,  
                    alquilaminocarbonilo,  
                    acilamido (por ejemplo, acetamido),  
                    aciloxi (por ejemplo, acetoxi),
- 25                  alquiltio de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
                    alquilsulfinilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
                    alquilsulfonilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
                    sulfo,  
                    sulfonilamino,

cicloalquilamino donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y se sustituye opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

grupo arilo-alquileo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, fenpropilo) donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y la porción alquileo contiene entre 1 y 4 átomos de carbono y es insustituida o se sustituye una o más veces con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

ariloxi donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y se sustituye opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

arilitio donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y se sustituye opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

cicloalquiloxi donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

grupo heterocíclico, el cual es completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado, con 5 a 10 átomos de anillo en el cual al menos 1 átomo de anillo es un átomo de N, O o S, el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno (F, Cl, Br, o I, preferentemente F o Cl), alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o combinaciones de los mismos;

y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

De acuerdo a un aspecto adicional de la invención, los compuestos de Fórmulas I-VI se seleccionan entre las Fórmulas I-V, donde R es H, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno, en forma independiente,

C<sub>1-3</sub>-alquilo (por ejemplo, CH<sub>3</sub>) el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por

ejemplo,  $\text{OCH}_3$ ),  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{Ar}$ ,  $\text{Het}$ , o combinaciones de los mismos,

$\text{C}_{2-8}$ -alquenilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{OH}$ , alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo,  $\text{OCH}_3$ ),  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{Ar}$ ,  $\text{Het}$ , o combinaciones de los mismos,

$\text{C}_{2-8}$ -alquinilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{OH}$ , alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo,  $\text{OCH}_3$ ),  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{Si}(\text{R}^8)_3$ ,  $\text{Ar}$ ,  $\text{Het}$ , o combinaciones de los mismos,

$\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{OH}$ , alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo,  $\text{OCH}_3$ ),  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo no sustituido,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{Ar}$ ,  $\text{Het}$ , o combinaciones de los mismos,

$\text{C}_{4-10}$ -cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{OH}$ , alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo,  $\text{OCH}_3$ ),  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo no sustituido,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{Ar}$ ,  $\text{Het}$ , o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{OH}$ , alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo,  $\text{OCH}_3$ ),  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{Ar}$ ,  $\text{Het}$ , o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.),

$\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{OH}$ , alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo,  $\text{OCH}_3$ ),  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo no sustituido,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{Ar}$ ,  $\text{Het}$ , o combinaciones de los mismos,

halógeno (por ejemplo,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{I}$ ),

$\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{CSNR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{COOR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{COR}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CSR}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CSNR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{COOR}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CSOR}^7$ ,  $\text{OCONR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{OCSNR}^6\text{R}^7$ ,

Ar,  
Het, o  
OR<sup>6</sup>;

5 R<sup>3</sup> es halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I), OH, CN, nitro, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, CF<sub>3</sub>), cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH<sub>3</sub>), cicloalcoxi de entre 3 y 7 átomos de carbono, cicloalquilalcoxi de entre 4 y 7 átomos de carbono, alcoxi halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>), hidroxialquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi de entre 2 y 4 átomos de carbono, NH<sub>2</sub>, monoalquilamino de entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene en forma independiente de entre 1 y 4 átomos de carbono, Ar o Het;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno en forma independiente

15 H,  
C<sub>1-6</sub>-alquilo (por ejemplo, CH<sub>3</sub>) el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH<sub>3</sub>), monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino), C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
20 C<sub>2-6</sub>-alquenilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH<sub>3</sub>), monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino), C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
25 C<sub>2-6</sub>-alquinilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH<sub>3</sub>), monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino), C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
30

- C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH<sub>3</sub>), monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino), C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- C<sub>4-10</sub>-cicloalquilalquilo** el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH<sub>3</sub>), monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino), C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH<sub>3</sub>), monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono (por ejemplo, dietilamino), C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.),
- Ar, o
- Het;
- R<sup>6</sup> es H,
- C<sub>1-6</sub>-alquilo** (por ejemplo, CH<sub>3</sub>) el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- C<sub>3-8</sub>-alquenilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH<sub>3</sub>), NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, SH, SR<sup>13</sup>, SOR<sup>13</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- C<sub>3-8</sub>-alquinilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

C<sub>4-8</sub>-cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH<sub>3</sub>), NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

Ar, o

Het; y

R<sup>11</sup> es H, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono (el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub> cicloalquilo, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, o Het), cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono (el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, o Het), Ar o Het.

De acuerdo a un aspecto adicional de la invención, los compuestos se seleccionan entre las Fórmulas I, II, IV y V, y al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es C<sub>1-8</sub>-alquilo el cual se sustituye al menos una vez con OR<sup>16</sup>, C<sub>2-8</sub>-alquenilo el cual se sustituye al menos una vez con OR<sup>16</sup>, C<sub>2-8</sub>-alquinilo el cual se sustituye al menos una vez con OR<sup>16</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo el cual se sustituye al menos una vez con OR<sup>16</sup>, o C<sub>4-10</sub>-cicloalquilalquilo el cual se sustituye al menos una vez con OR<sup>16</sup>, y R<sup>16</sup> es distinto de H o C<sub>1-4</sub>-alquilo.

De acuerdo a un aspecto adicional de la invención, los compuestos se seleccionan entre Fórmula III, R<sup>3</sup> es OR<sup>16</sup>, y R<sup>16</sup> es distinto de H, C<sub>1-4</sub>-alquilo, C<sub>1-4</sub>-alquilo halogenado, C<sub>3-7</sub>-cicloalquilo o C<sub>4-8</sub>-cicloalquilalquilo.

De acuerdo a un aspecto adicional de la invención, los compuestos se seleccionan entre las Fórmulas I, II, IV y V y al menos uno de R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es C<sub>1-8</sub>-alquilo el cual se sustituye al menos una vez con OR<sup>16</sup>, C<sub>2-8</sub>-alquenilo el cual se sustituye al menos una vez con OR<sup>16</sup>, C<sub>2-8</sub>-alquinilo el cual se sustituye al menos una vez con OR<sup>16</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo el cual se sustituye al menos

una vez con  $OR^{16}$ , o  $C_{4-10}$ -cicloalquilalquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ , y  $R^{16}$  es distinto de H o  $C_{1-4}$ -alquilo.

De acuerdo a un aspecto adicional de la invención, los compuestos se seleccionan entre las Fórmulas I, II, IV y V y al menos un  $R^9$  es  $C_{1-6}$ -alquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ ,  $C_{2-6}$ -alquenilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ ,  $C_{2-6}$ -alquinilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ ,  $C_{3-6}$ -cicloalquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ , o  $C_{4-10}$ -cicloalquilalquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ , y  $R^{16}$  es distinto de H o  $C_{1-4}$ -alquilo.

De acuerdo a un aspecto adicional de la invención, los compuestos se seleccionan de Fórmula IV, Z es  $NR^{11}$ ,  $R^{11}$  es  $C_{1-4}$ -alquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ , o  $C_{3-7}$ -cicloalquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ , y  $R^{16}$  es distinto de H o  $C_{1-4}$ -alquilo.

De acuerdo a un aspecto adicional de la invención,  $R^{12}$ , además de ser  $C_{1-6}$ -alcoxi el cual se sustituye una o más veces con F o se selecciona entre IX-XI, también puede ser  $NHR^8$  (por ejemplo,  $R^8$  es  $C_{2-6}$ -alquilo),  $NR^{17}CO-R^{10}$ ,  $NR^{17}SO_2-Het$ ,  $NR^{17}CO-O-CH_2-Ar$ ,  $NR^{17}CONH-R^{10}$ , o  $NR^{17}CONR^{18}-CH_2-Ar$ . Entonces, por ejemplo,  $R^{12}$  se puede seleccionar entre  $NHR^8$  (por ejemplo,  $R^8$  es  $C_{2-6}$ -alquilo),  $NR^{17}CO-O-CH_2-Ar$ ,  $NR^{17}CONH-R^{10}$ , y  $NR^{17}CONR^{18}-CH_2-Ar$ . Además,  $R^{12}$  se puede seleccionar entre  $NR^{17}CO-O-CH_2-Ar$ ,  $NR^{17}CONH-R^{10}$ , o  $NR^{17}CONR^{18}-CH_2-Ar$ . En estas realizaciones,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son cada uno en forma independiente H, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ), alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono (por ejemplo,  $CF_3$ ), cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo), o cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclopropilmetilo, etc.). Además,  $R^1$  (además de ser  $C_{1-6}$ -alquilo sustituido o no sustituido,  $C_{2-6}$ -alquenilo,  $C_{2-6}$ -alquinilo,  $C_{3-6}$ -cicloalquilo,  $C_{4-10}$ -cicloalquilalquilo, halógeno, CN,  $NO_2$ ,  $NR^6R^7$ ,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ ,  $NR^6SO_2R^7$ ,  $CONR^6R^7$ ,  $CSNR^6R^7$ ,  $COOR^6$ ,  $NR^6COR^7$ ,  $NR^6CSR^7$ ,  $NR^6CONR^6R^7$ ,  $NR^6CSNR^6R^7$ ,  $NR^6COOR^7$ ,  $NR^6CSOR^7$ ,  $OCONR^6R^7$ ,  $OCSNR^6R^7$ , Ar, Het, o  $OR^6$ ) también puede ser  $-COR^{11}$  (por ejemplo,  $-CO-C_{3-7}$ -cicloalquilo)  $-CONR^{10}R^{11}$  (por ejemplo,  $-CONHC_{3-6}$ -cicloalquilo) o  $-CONHR^{10}(C_{1-6}$ -alquil)Ar. Los compuestos que tienen un grupo  $R^{12}$  y/o  $R^1$  de acuerdo con estas definiciones incluyen:

- Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-*N*-(4-fluorobencil)-5-(((4-fluorobencil)amino)carbonil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxamida,
- 3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-*N*-(4-fluorobencil)-5-(((4-fluorobencil)amino)carbonil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxamida,
- 5 Hidroformato de [3-(1,3-diazabicciclo[3.2.2]non-3-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]bencil carbamato, [3-(1,3-diazabicciclo[3.2.2]non-3-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]carbamato de bencilo, Hidroformato de *N*-[1-(Ciclopropilcarbonil)-3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]ciclopropancarboxamida
- N*-[1-(Ciclopropilcarbonil)-3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]ciclopropancarboxamida,
- 10 Hidroformato de *N*-[3-(1,3-Diazabicciclo[3.2.2]non-3-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]-*N'*-(3-metoxibencil)urea, *N*-[3-(1,3-Diazabicciclo[3.2.2]non-3-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]-*N'*-(3-metoxibencil)urea, Hidroformato de *N*-[3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida,
- 15 Hidroformato de *N*-[3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida, *N*-[3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]ciclopropancarboxamida, hidroformato de *N*-[3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]ciclopropancarboxamida,
- 20 *N*-[3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]-*N'*-(4-fluorobencil)urea, hidroformato de *N*-[3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]-*N'*-(4-fluorobencil)urea, *N*-Ciclopentil-*N'*-[3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]urea,
- 25 *N*-Ciclopentil-*N'*-[3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]urea, hidroformato de *N*-Ciclopentil-5-(((ciclopentilamino)carbonil)amino)-3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-1-carboxamida, *N*-Ciclopentil-5-(((ciclopentilamino)carbonil)amino)-3-(1,4-diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-1-carboxamida,

hidroformato de *N*-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]pirrolidin-1-carboxamida,

*N*-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]pirrolidin-1-carboxamida,

Hidroformato de [1-bencil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]bencil carbamato, y

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

En todo el texto alquilo significa un radical hidrocarbonado alifático de cadena lineal o ramificada con preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Los grupos alquilo apropiados incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, y tert-butilo. El grupo alquilo también puede estar sustituido.

En todo el texto un alquenilo significa un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene preferentemente entre 2 y 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, en donde al menos un grupo CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> está reemplazado por CH=CH. Los grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, butenilo, etc. El grupo alquenilo también puede estar sustituido.

En todo el texto un alquinilo significa un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene preferentemente entre 2 y 6 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, en donde al menos un grupo CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> está reemplazado por C=C. Los grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, butinilo, etc. El grupo alquinilo también puede estar sustituido.

Alcoxi significa grupos alquil-O- en los que la porción alquilo preferiblemente tiene 1 a 4 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Los grupos alcoxi apropiados comprenden metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, y sec-butoxi. El grupo alcoxi también puede estar sustituido. Por ejemplo, el grupo alcoxi puede estar sustituido una o más veces con F (por ejemplo, OCF<sub>3</sub> y OCHF<sub>2</sub>).

Cicloalquilo significa un radical hidrocarbonado saturado cíclico, bicíclico o tricíclico con 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Los grupos cicloalquilo apropiados comprenden ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Otros grupos cicloalquilo adecuados incluyen espiropentilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.2]octilo.

Los grupos cicloalquilo pueden sustituirse por, por ejemplo, F, Cl, Br, C<sub>1-4</sub>-alquilo, C<sub>1-4</sub>-alcoxi, hidroxilo, amino, monoalquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, y/o dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono.

5      Cicloalquilalquilo se refiere a radicales cicloalquil-alquilo donde las porciones cicloalquilo y alquilo están de acuerdo con descripciones precedentes. Los ejemplos apropiados comprenden ciclopropilmetilo y ciclopentilmetilo.

Un cicloalquiloxi se refiere a radicales cicloalquiloxi en los cuales la porción cicloalquilo es acorde con las descripciones precedentes. Los ejemplos adecuados incluyen ciclopropiloxi y ciclopentiloxi.

10      Ario, como grupo o sustituyente per se o como parte de un grupo o sustituyente, se refiere a un radical aromático carbocíclico que contiene 6 a 10 átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario. Los grupos ario apropiados comprenden fenilo, naftilo y bifenilo. Los grupos ario sustituidos comprenden los grupos ario mencionados precedentemente que están sustituidos una o más veces por halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, 15      amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, clano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, fenoxi, y aciloxi (por ej., acetoxi).

Arialquilo se refiere a un radical arilalquilo donde las porciones ario y alquilo están de acuerdo con las descripciones precedentes. Los ejemplos apropiados comprenden bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, fenpropilo, fenbutilo, fenpentilo, y naftilmetilo.

20      Los grupos heterocíclicos se refieren a grupos heterocíclicos saturados, parcialmente saturados y completamente insaturados que contienen uno, dos o tres anillos y un número total entre 5 y 10 átomos en el anillo, en donde al menos uno de los átomos del anillo es un átomo N, o S. Preferentemente, el grupo heterocíclico contiene entre 1 y 3 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, O y S. Los grupos heterocíclicos saturados y parcialmente saturados 25      adecuados incluyen, en un sentido no limitativo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxoazolinilo, isoxazolinilo y semejantes. Los grupos heteroarilo apropiados comprenden de manera no limitativa furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, benzopirano, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo y similares. Otros ejemplos de grupos heterocíclicos 30      adecuados son 2-quinolinilo, 1,3-benzodioxilo, 2-tienilo, 2-benzofuranilo, 2-benzotiofenilo, 3-

tenilo, 2,3-dihidro-5-benzofuranilo, 4-Indoilo, 4-piridilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 1,4-benzodioxan-8-ilo, 3-indolo, 2-pirrolilo, benzopirran-6-ilo, 5-indolilo, 1,5-benzoxepin-8-ilo, 3-piridilo, 6-coumarinilo, 5-benzofuranilo, 2-isoimidazol-4-ilo, 3-pirazolilo, 3-carbazolilo, 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, 1-imidazolilo y 2-imidazolilo.

5 Los grupos heterocíclicos sustituidos se refieren a los grupos heterocíclicos descritos precedentemente, que están sustituidos en uno o más sitios mediante, por ejemplo, halógeno, arilo, alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, y dialquilamino.

Los radicales que son sustituidos una o más veces preferiblemente tienen 1 a 3 sustituyentes, especialmente 1 o 2 sustituyentes de los sustituyentes ejemplificados. Los radicales halogenados tales como alquilo halogenados son preferiblemente fluorados y comprenden radicales perhalo tales como trifluorometilo.

De acuerdo a un aspecto adicional de la invención los compuestos se seleccionan entre las Fórmulas I-VIII, excepto que se excluyen los siguientes compuestos:

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-N-(3-metoxibencil)-5-(((3-metoxibencil)amino)carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxamida y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-8-(metoxi)-4H-cromen-4-ona y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

N,1-Dibutil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-5-amina y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo, o

N-Butil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-5-amina y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

De acuerdo a un aspecto adicional de la invención los compuestos se seleccionan entre las Fórmulas I-VIII, excepto que se excluyen los siguientes compuestos:

25 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-4H-cromen-4-ona y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos,

5-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos,

6-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

6-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxiquinolin-4(1*H*)-ona y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

5 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-metoxiquinolin-4(1*H*)-ona y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

N,N,1-Tributil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-amina y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo, y

10 5-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, los grupos R preferidos incluyen halógenos ( $R^1$  a  $R^5$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ), nitro ( $R^1$  a  $R^5$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ),  $NR^6R^7$  ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ), amino ( $R^1$  a  $R^5$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ), alquilamino ( $R^1$  a  $R^5$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ), dialquilamino ( $R^1$  a  $R^5$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ), fenilo el cual es sustituido o no sustituido ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  a  $R^7$ ,  $R^9$ ,  $R^{11}$ , y  $R^{13}$  a  $R^{15}$ ),  $NR^6CONR^6R^7$  tal como

15 fenilurea ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ), hidroxilo ( $R^1$  a  $R^5$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ), alcoxi ( $R^1$  a  $R^5$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ), alcoxi halogenado ( $R^1$  a  $R^5$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ), y alquilsulfonamida ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ ) (por ejemplo, bromo, nitro, amino, fenilurea, trifluorometoxi, metoxi, methansulfonamida, hidroxilo, etc.)

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, los grupos preferidos para los

20 grupos heterocíclicos de Fórmulas IX a XI incluyen tiazolilo, tiazolilo sustituido, tiazolilamino, tiazolilamino sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, imidazolilo, imidazolilo sustituido, piranilo, piranilo sustituido, piperidinilo, piperidinilo sustituido, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido, pirrolidiniloxi y pirrolidiniloxi sustituido (por ejemplo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-imidazol-2-ilo, 5-metil-1,3-oxazol-2-ilo, 4-metil-1,3-

25 oxazol-2-ilo, piran-4-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-3-iloxi, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 1,3-tiazol-2-ilamino, etc.).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, R en Fórmulas I y VI es preferentemente H.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, B en Fórmulas II y VI es

30 preferentemente C=O. en Fórmula V, B es preferentemente  $CH_2$  o C=O.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, Z en Fórmulas IV y V es preferentemente O o NH.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, Y en Fórmula II es preferentemente S.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, el subíndice "m" es preferentemente 2.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, grupos R<sup>12</sup> preferidos de Fórmula IX son oxazolilo, tiazolilo, 4-metiltiazolilo, y 5-metiltiazolilo.

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, grupos R<sup>12</sup> preferidos de Fórmula X son tetrahidropirano y dihidropirano. Otros grupos R<sup>12</sup> preferidos de Fórmula X incluyen 3-metilimidazolidin-2-ona y 3-isopropil-imidazolidin-2-ona. Otro grupo R<sup>12</sup> preferido es alcoxi halogenado, especialmente OCF<sub>3</sub> y OCHF<sub>2</sub>.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, los grupos R<sup>2</sup> preferidos son OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, etoxi, ciclopropilmetoxi, y ciclopropilo.

15 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, R<sup>6</sup> es preferentemente OCH<sub>3</sub>.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se prefieren los compuestos de Fórmula VI.

De acuerdo con un aspecto de compuesto y/o método adicional de la invención, los compuestos se seleccionan entre:

20 hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,  
hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,  
hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol,  
25 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol,  
hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol,  
hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,  
30 hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,

- 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,  
 5 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,  
 hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-benzisotiazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-benzisotiazol,  
 Hidroformato de 4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol, y  
 4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol; y  
 10 sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

De acuerdo con un aspecto de compuesto y/o método adicional de la invención, los compuestos se seleccionan entre:

- hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,  
 15 hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,  
 hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 20 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 25 hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,  
 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-benzisotiazol,  
 30 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-benzisotiazol,

Hidroformato de 4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol, y  
4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol; y  
sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

De acuerdo con un aspecto de compuesto y/o método adicional de la invención, los  
5 compuestos se seleccionan entre:

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-4*H*-cromen-4-ona,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-4*H*-cromen-4-ona,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-  
indazol, y

10 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol; y  
sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

De acuerdo con un aspecto de compuesto y/o método adicional de la invención, los  
compuestos se seleccionan entre:

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisoxazol,

15 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisoxazol,

Clorhidrato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-  
indazol,

20 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-  
indazol,

25 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-benzisotiazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-  
indazol,

30 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,

- Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol,  
 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-benzisotiazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-benzisotiazol,  
 5 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-5-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,  
 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-7-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,  
 6-(Ciclopropilmetoxi)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,  
 10 Hidroformato de 6-Ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,  
 6-Ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,  
 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 y  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol; y  
 15 sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

De acuerdo con un aspecto de compuesto y/o método adicional de la invención, los compuestos se seleccionan entre:

- Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisoxazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisoxazol,  
 20 Clorhidrato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,  
 25 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,  
 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,  
 30 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-benzisotiazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol,

5 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-5-(metoxi)-4H-cromen-4-ona,

10 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4H-cromen-4-ona,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4H-cromen-4-ona,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-7-(metoxi)-4H-cromen-4-ona,

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

Hidroformato de 6-Ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

15 6-Ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,  
y

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol; y

sales aceptables para uso farmacéutico los mismos.

20 De acuerdo con un aspecto de compuesto y/o método adicional de la invención, los compuestos se seleccionan entre:

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(metoxi)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(metoxi)-1,2-benzisotiazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-5-(metoxi)-4H-cromen-4-ona,

25 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-7-(metoxi)-4H-cromen-4-ona,

Hidroformato de 6-Bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

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

Hidroformato de 1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol-6-il]-3-isopropilimidazolidin-2-ona,

30 1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol-6-il]-3-isopropilimidazolidin-2-ona,

Hidroformato de 1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol-6-il]-3-metilimidazolidin-2-ona,

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

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol,

5 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol,

Clorhidrato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(difluorometoxi)-1H-indazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(difluorometoxi)-1H-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(difluorometoxi)-1H-indazol,

10 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(difluorometoxi)-1H-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1H-indazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1H-indazol,

Clorhidrato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol,

15 Hidroformato de (3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-6-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona,

(3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-6-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona,

Hidroformato de (3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-5-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona,

20 (3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-5-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona,

Hidroformato de (3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-7-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona, y

(3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-7-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona;

y sales de éste aceptables para el uso farmacéutico.

25 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 alfa-7 nicotínicos, por ejemplo, determinada con un ensayo convencional o con uno descrito en la presente documentación, *in vitro* o *in vivo* (en un animal, por ejemplo, en un modelo de animales, o en un mamífero o un ser humano); un

30

método para tratar un síndrome neurológico, por ejemplo, pérdida de memoria, especialmente la memoria a largo plazo, alteración o declinación cognitiva, alteraciones de la memoria, etcétera, un método para tratar un estado de enfermedad mediado por la actividad nicotínica alfa-7 en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, por ejemplo, aquellos mencionados en la presente documentación.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de manera convencional. Se pueden utilizar algunos de los procesos conocidos que se describirán más adelante. Todos los materiales iniciales son conocidos o se pueden preparar con medios convencionales a partir de materiales iniciales conocidos.

La síntesis de compuestos similares se describe en las Solicitudes Copendientes de Patente de EE.UU. N°: 10/669.645, presentada el 25 de septiembre, 2003, N° de Acta 11/018.429, presentada el 22 de diciembre, 2004, y N° de Acta 11/111.958, presentada el 22 de abril, 2005, cuyos contenidos se incorporan por completo en la presente a modo de referencia .

Los ácidos que se usaron en la preparación de la amida de bases bicíclicas estaban disponibles comercialmente o se prepararon con procedimientos conocidos descritos en la literatura o como se describirá más adelante. Por ejemplo, el compuesto ácido cromona-3-carboxílico se encontraba disponible comercialmente. Los isómeros de posición del ácido indazolcarboxílico fueron preparados a partir de las bromo-2-metilanilinas necesarias por diazotización seguido por intercambio de metal-halógeno y atrapamiento con dióxido de carbono (US 6.313.110 B1 y Sun, J.H.; Teleha, C.A.; Yan, J.S.; Rodgers, J.D.; Nugiel, D.A. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 5627-5629). Se preparó una variedad de ácidos indazol-3 sustituidos simples, tal como los ácidos bromoindazol, a partir de las correspondientes isatinas por hidrólisis básica, diazotización y reducción (Snyder, H.R.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 2009).

Algunos ácidos indazol-3 sustituidos se prepararon modificando los indazolácidos o indazolésteres. Por ejemplo, el ácido 5-nitroindazol-3 se preparó por nitración del ácido indazol-3 (Kamm, O.; Segur, J.B. *Org. Syn. Coll. Vol 1.* 1941, 372). Algunos derivados heterocíclicos no aromáticos se prepararon a partir de los bromuros por intercambio de metal-halógeno, secuestro de de indazol arílicos con cetonas, seguido por reducción o eliminación mediada por medio ácido. Los ácidos indazol-3 sustituidos con aromáticos fueron preparados a partir de los

bromuros mediante acoplamiento cruzado mediado por paladio con reactivos de ácidos borónicos o de aril zinc (Reeder, M.R.; et. al. *Org. Proc. Res. Devel.* 2003, 7, 696).

Algunos ácidos indazol-3 sustituidos fueron preparados a partir de derivados de benceno simples. Por ejemplo, el compuesto ácido 5-difluorometoxiindazol-3 se preparó a partir de 3-bromo-4-nitrofenol por reacción con difluoroacetato de etilo, por reacción con malonato de dietilo, saponificación descarboxilativa, esterificación, reducción del grupo nitro y diazotización. El compuesto ácido 6-difluorometoxiindazol-3 de manera similar a partir de 2-bromo-5-difluorometoxinitrobenceno. El compuesto 2-bromo-5-difluorometoxinitrobenceno usado en dicha preparación se obtuvo a partir de 4-nitrofenol por formación de éter, reducción de nitro con protección concomitante de la amida, nitración, hidrólisis de la amida y una reacción de Sandmeyer con bromuro de cobre(I).

Los ácidos benzisoxazol- y benzisoxazolcarboxílico se prepararon usando estrategias similares a las definidas para los ácidos de indazol. Por ejemplo, el compuesto 6-bromobenzisoxazol-3-carboxilato de etilo se preparó a partir de 2,5-dibromonitrobenceno por reacción con malonato de dietilo, saponificación y descarboxilación y reacción con isoamilnitrito. El compuesto benzisoxazol-3-carboxilato de etilo se obtuvo por hidrogenólisis del derivado 6-bromo. El ácido 3-benzisotiazolcarboxílico se preparó a partir de tiofenol, mediante 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 que se usaron en la preparación de las amidas de bases bicíclicas se prepararon mediante los procedimientos conocidos descritos en la literatura. Por ejemplo, se preparó 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano a partir de clorhidrato de 3-quinuclidinona de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2004/076453 A1.

La amida de bases bicíclicas se preparó por una reacción de acoplamiento de ácidos con la bicicloamina y HOBt y EDCI o HBTU en DMF, o por conversión de los ácidos en el correspondiente cloruro ácido y luego reacción con la bicicloamina (Macor, J.E.; et.al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 9, 319-321). Las uniones generalmente se realizaron a temperatura ambiente por 18-24 horas. Se prepararon análogos de metilenamina de bases bicíclicas por aminación reductora usando aldehídos disponibles comercialmente. El compuesto 5-metoxicromona-3-carboxaldehído se obtuvo de Indofine Chemical Company (Hillsborough, NJ).

Los aductos resultantes se aislaron y purificaron con procedimientos convencionales, tales como cromatografía o recristalización, practicados por aquellos entrenados en la técnica.

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

Aquellos entrenados en la técnica reconocerán que los compuestos de las fórmulas I-VIII pueden existir en distintas formas tautoméricas e isoméricas geométricas. Todos estos compuestos, incluyendo isómeros cis, isómeros trans, mezclas diastereoméricas, racematos, mezclas de enantiómeros no racémicos, enantiómeros puros y sustancialmente puros, se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros sustancialmente puros no contienen más que un 5% p/p del correspondiente enantiómero opuesto, preferiblemente no más que un 2%, con mayor preferencia no más que un 1%.

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o por formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en sus diastereómeros individuales basado en las diferencias físicas y/o químicas utilizando métodos conocidos por los especialistas en el arte, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos entonces se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para separar isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales para HPLC), con o sin una derivación convencional, elegida óptimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas quirales de HPLC adecuadas son producidas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todos los cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de las fórmulas I-VIII se pueden obtener

asimismo utilizando materiales iniciales ópticamente activos en procesos de síntesis quiral bajo condiciones de reacción que no causen racemización.

Además, el especialista en el arte comprenderá que los compuestos se pueden usar en diferentes formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en el contenido de  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y/o  $^{14}\text{C}$ . En una realización específica, los compuestos son deuterados. Dichas formas deuteradas se pueden elaborar utilizando el procedimiento descrito en las Patentes de EE.UU. N°: 5,846,514 y 6,334,997. Tal como se describen en las Patentes de EE.UU. N°: 5,846,514 y 6,334,997, la deuteración puede mejorar la eficacia e incrementar la duración de la acción de las drogas.

Los compuestos sustituidos con deuterio pueden ser sintetizados 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; Kabalca, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21, CODEN: TETRAB ISSN:0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS; y Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32. CODEN: JRACBN ISSN:0022-4081, CAN 95:76229 AN 1981:476229 CAPLUS.

Cuando sea aplicable, la presente invención también se relaciona con formas útiles de los compuestos que se describen en la presente, tal como sales o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de todos los compuestos de la presente invención para los cuales sea posible preparar sales o prodrogas. Las sales aceptables para uso farmacéutico incluyen las que se obtienen haciendo reaccionar el compuesto principal, que funciona como base, con un ácido orgánico o inorgánico 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 uso farmacéutico también incluyen aquellas en las cuales el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y colina. Los especialistas en el arte

comprenderán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de los numerosos métodos conocidos. Como alternativa, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalino-térreos por reacción de los compuestos de la invención con la base apropiada utilizando diversos métodos conocidos.

Los siguientes son ejemplos adicionales de sales ácidas que se pueden obtener por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos: acetatos, adipatos, alginatos, citratos, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, butiratos, alcanforatos, digluconatos, ciclopentanpropionatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, hidrobromuros, hidrioduros, 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 serán aceptables para uso farmacéutico para su administración a mamíferos. Sin embargo, las sales de los compuestos que no son aceptables para uso farmacéutico pueden ser adecuadas como intermediarios, por ejemplo, para aislar el compuesto como una sal y convertir la sal nuevamente en la base libre del compuesto mediante tratamiento con un reactivo alcalino. Luego la base libre, si se lo desea, se puede convertir a una sal de adición ácida aceptable para uso farmacéutico.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados solos o como ingrediente activo de una formulación. Por consiguiente, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas de compuestos de las fórmulas I-VIII, que contienen, por ejemplo, uno o más vehículos aceptables para uso farmacéutico.

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

En razón de su actividad estimuladora de alfa-7 y, preferentemente su alto nivel de selectividad, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a quien necesite la estimulación de los receptores alfa-7. La administración se puede realizar de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, mediante una administración oral, nasal, parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y por infusión) por inhalación, rectal, vaginal, tópica y ocular.

Se pueden utilizar diversas formas de dosificación orales para administrar los compuestos de la invención incluyendo formas sólidas tales como tabletas, cápsulas de gel blandas, cápsulas, capsuletas, gránulos, grageas y polvos. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con diversos vehículos, diluyentes (tal como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes aceptables para uso farmacéutico conocidos en el arte, incluyendo por ejemplo, agentes de suspensión, solubilizadores, agentes amortiguadores, aglutinantes, desintegrantes, conservantes, colorantes, saborizantes, lubricantes y semejantes. Las cápsulas, tabletas y geles con liberación en el tiempo también resultan ventajosas para administrar los compuestos de la presente invención.

También se pueden usar diversas formas de dosificación orales líquidas para administrar los compuestos de la invención, incluyendo soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires acuosas y no acuosas. Dichas formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos en el arte, tal como agua, y excipientes adecuados conocidos en el arte, tal como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, saborizantes, así como agentes emulsionantes y/o de suspensión de los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden ser inyectados, por ejemplo, por vía intravenosa, en la forma de una solución estéril isotónica. También son posibles otras preparaciones.

Los supositorios para la administración rectal de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mezclando el compuesto con un excipiente adecuado, tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles. Las formulaciones para una administración vaginal se pueden encontrar en la forma de un pesario, tampón, crema, gel, pasta, espuma o fórmula en aerosol que contiene, además del ingrediente activo, los vehículos adecuados que son conocidos en el arte.

Para una administración tópica, la composición farmacéutica se puede encontrar en la forma de cremas, ungüentos, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, aerosoles y gotas, adecuadas para su administración a la piel, ojos, oídos o nariz. La administración tópica también puede comprender una administración transdérmica utilizando medios tales como parches transdérmicos.

También se pueden elaborar formulaciones en aerosol adecuadas para su administración por inhalación. Por ejemplo, para el tratamiento de trastornos del tracto respiratorio, los compuestos acordes con la invención pueden ser administrados por inhalación en la forma de un polvo (por ejemplo, micronizado) o en la forma de soluciones o suspensiones atomizadas. La formulación en aerosol se puede colocar 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 las alteraciones cognitivas y/o la pérdida de memoria, por ejemplo, otros agonistas  $\alpha$ -7, inhibidores de PDE4, bloqueantes de canales de calcio, moduladores muscarínicos m1 y m2, moduladores de receptores de adenosina, moduladores de anfaquinas NMDA-R, moduladores de vmGluR, moduladores de dopamina, moduladores de serotonina, moduladores de cannabinoides e inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina y glantanimina). En dichas combinaciones, cada ingrediente activo puede ser administrado ya sea de acuerdo con su rango de dosificación habitual o a una dosis menor que el rango de dosificación habitual.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con "moduladores positivos", que mejoran la eficacia de otros agonistas de receptores nicotínicos. Véanse, por ejemplo, los moduladores positivos descritos en WO 99/56745, WO 01/32619 y WO 01/32622. Esta terapia de combinación puede usarse para tratar condiciones/enfermedades asociadas con la transmisión nicotínica reducida.

Además, los compuestos pueden usarse en combinación con compuestos que se unen a péptidos A $\beta$ , por lo que inhiben la unión de los péptidos a subtipos  $\alpha$ 7nAChr. Véase, por ejemplo, WO 99/62505.

La presente invención además incluye métodos de tratamiento que comprenden la activación de receptores  $\alpha$ -7 nicotínicos. Así, la presente invención incluye métodos para

activar/estimular selectivamente a los receptores  $\alpha$ -7 nicotínico en un paciente (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano) en donde dicha activación/estimulación tiene un efecto terapéutico, tal como donde dicha activación puede aliviar afecciones relacionados con síndromes neurológicos, tal como la pérdida de memoria, en especial la memoria a largo plazo.

5 Dichos métodos comprenden administrar a un paciente (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano), una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas I-VIII, solo o como parte de una formulación, según se describe en la presente.

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, alteraciones de la memoria), que comprende administrarle al paciente  
10 un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I-VIII. Preferiblemente, el estado de enfermedad comprende una actividad reducida del receptor nicotínico de acetilcolina.

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 resulta de la disfunción de la transmisión del receptor nicotínico de acetilcolina en un paciente (por ejemplo, un mamífero  
15 tal como un ser humano), que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I-VIII.

De acuerdo con un aspecto del método de la invención, se provee un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección debida a un defecto o malfuncionamiento receptores de acetilcolina nicotínicos, en particular receptores  $\alpha$ 7nACh, en un paciente (por  
20 ejemplo, un mamífero tal como un ser humano) que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto acorde con las Fórmulas I-VIII.

De acuerdo con un aspecto del método de la invención, se provee un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección debida a la supresión de la transmisión del receptor de acetilcolina nicotínico en un paciente (por ejemplo, un mamífero tal como un ser  
25 humano) que comprende administrar una cantidad de un compuesto acorde con las Fórmulas I-VIII eficaz para activar receptores  $\alpha$ 7nACh.

De acuerdo con otro aspecto del método de la invención, se proporciona un método para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno sicótico, una alteración cognitiva (por ejemplo, alteraciones de la memoria), o una enfermedad neurodegenerativa en un paciente (por ejemplo,  
30

un mamífero tal como un ser humano), que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I-VIII.

De acuerdo con otro aspecto del método de la invención, se provee un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección debida a la pérdida de sinapsis colinérgicas en un paciente (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano) que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto acorde con las Fórmulas I-VIII.

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  $\alpha 7$ nACh en un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano), que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I-VIII.

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  $\alpha 7$ nACh, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I-VIII.

De acuerdo con otro aspecto del método de la invención, se provee un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno neurodegenerativo que comprende inhibir la unión de péptidos A $\beta$  a receptores  $\alpha 7$ nACh en un paciente (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano) que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto acorde con las Fórmulas I-VIII.

De acuerdo con otro aspecto del método de la invención, se provee un método para proteger a las neuronas en un paciente (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano) contra la neurotoxicidad inducida por péptidos A $\beta$  que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto acorde con las Fórmulas I-VIII.

De acuerdo con otro aspecto del método de la invención, se proporciona un método para aliviar la función colinérgica inducida por péptidos A $\beta$  en un paciente (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano), que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I-VIII.

Un sujeto o paciente en quien la administración del compuesto terapéutico constituye un régimen terapéutico eficaz para una enfermedad o trastorno es preferentemente un ser

humano, pero puede ser cualquier animal, incluyendo un animal de laboratorio en el contexto de un ensayo o estudio clínico o experimento de actividad. Así, como comprenderá fácilmente el especialista en la técnica, los métodos, compuestos y composiciones de la presente invención son particularmente adecuados para su administración a cualquier animal, en particular un mamífero, e incluye, pero en modo alguno se limita los mismos, seres humanos, animales domésticos, tales como sujetos felinos o caninos, animales de granja, tales como, en un sentido no limitativo, sujetos bovinos, equinos, caprinos, ovinos y porcinos, animales salvajes (ya sea en la naturaleza o en un jardín zoológico), animales de investigación, tales como ratones, ratas, conejos, cabras, ovejas, cerdos, perros, gatos, etc., especies de aves, tales como pollos, pavos, pájaros cantores, etc., es decir, para uso en medicina veterinaria.

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

Los subtipos de los receptores nACh pueden ser homopentaméricos o heteropentaméricos. El subtipo que recibió una atención considerable es el subtipo del receptor  $\alpha 7$  homopentamérico de cinco subunidades  $\alpha 7$ . Los receptores  $\alpha 7$ nACh exhiben una gran afinidad por la nicotina (agonista) y por la  $\alpha$ -bungarotoxina (antagonista). Se ha demostrado en estudios que los agonistas del receptor  $\alpha 7$ nACh pueden ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, enfermedades neurodegenerativas y deterioro cognitivo, entre otros. Aunque la nicotina es un agonista conocido, persiste la necesidad de desarrollar otros agonistas

del receptor  $\alpha 7$ nACh, en especial agonistas selectivos, que son menos tóxicos o que exhiben menos efectos secundarios 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.

- 5 Véase, por ejemplo, Kem et al., *Toxicon*, 9:23, 1971. La anabaseína es un activador potente de los receptores nicotínicos de mamíferos. Véase, por ejemplo, Kem, *Amer. Zoologist*, 25, 99, 1985. Determinados análogos de anabaseína, tales como la anabasina y DMAB (3-[4-(dimetilamino)bencilidene]-3,4,5,6-tetrahidro-2',3'-bipiridina), también son agonistas de receptores nicotínicos conocidos. Véase, por ejemplo, US 5.602.257 y WO 92/15306. Un
- 10 análogo particular de anabaseína, (E-3-[2,4-dimetoxi-benciliden]-anabaseína, también conocida como GTS-21 y DMXB (véase, por ejemplo, US 5.741.802), es un agonista selectivo parcial del receptor  $\alpha 7$ nACh que ha sido extensivamente estudiado. Por ejemplo, una inhibición sensorial anormal es un déficit del procesamiento sensorial en esquizofrénicos y se ha encontrado que GTS-21 incrementa la inhibición sensorial a través de la interacción con los receptores  $\alpha 7$ nACh.
- 15 Véase, por ejemplo, Stevens et al., *Psychopharmacology*, 136: 320-27 (1998).

Otro compuesto conocido por ser un agonista selectivo del receptor  $\alpha 7$ nACh es el Tropisetron, es decir, indol-3-carboxilato de 1 $\alpha$ H, 5 $\alpha$ H-tropan-3 $\alpha$ -ilo. Véase J. E. Macor et al., "The 5-HT<sub>3</sub>-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) is a Potent and Selective A7 Nicotinic Receptor Partial Agonist," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 319-321).

- 20 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 sicóticas, enfermedades neurodegenerativas que comprenden una disfunción del sistema colinérgico, y condiciones de alteraciones de memoria y/o cognitivas, incluyendo, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, depresión maníaca
- 25 [ejemplos de trastornos sicóticos], síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington [ejemplos de enfermedades neurodegenerativas], trastornos cognitivos (tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia del cuerpo de Lewy, la esclerosis lateral amiotrófica, las alteraciones de la memoria, la pérdida de memoria, el déficit cognitivo, el déficit de atención, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención), y otros
- 30 usos, tales como el tratamiento de la adicción a la nicotina, la inducción del abandono del hábito

de fumar, el tratamiento de dolor (es decir, el uso analgésico), la neuroprotección y el tratamiento del jetlag. Véanse, por ejemplo, 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., Psychopharmacology, (1998) 136: 320-27; y Shytle et al., Molecular Psychiatry, (2002), 7, págs. 525-535.

Por consiguiente, de acuerdo con la invención, se proporciona un método para tratar un paciente, especialmente un ser humano, que sufre enfermedades sicóticas, enfermedades neurodegenerativas que comprenden una a disfunción del sistema colinérgico, y condiciones de la memoria y/o alteraciones cognitivas, incluyendo, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, depresión maníaca [ejemplos de trastornos sicóticos], síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington [ejemplos de enfermedades neurodegenerativas], trastornos cognitivos (tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia del cuerpo de Lewy, la esclerosis lateral amiotrófica, las alteraciones de la memoria, la pérdida de 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-VIII.

Los trastornos neurodegenerativos incluidos en 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 difusa del cuerpo de Lewy, la parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), la degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager), enfermedades motoras, incluyendo la esclerosis lateral amiotrófica, ataxias degenerativas, degeneración basal cortical, complejo de ALS-Parkinson-demencia de Guam, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías, afasia primaria progresiva, degeneración estriatonigral, enfermedad de Machado-Joseph/ataxia espinocerebelar tipo 3, degeneraciones olivopontocerebelares, enfermedad de Gilles De La Tourette, parálisis bulbar, pseudobulbar, atrofia muscular espinal, atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis lateral primaria, paraplejía espástica familiar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesis espástica, leucoencefalopatía progresiva

multifocal, enfermedad causadas por priones (tales como Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, Kuru y el insomnio familiar fatal), y trastornos neurodegenerativos que resultan de la isquemia o el infarto cerebral, incluyendo la oclusión embólica y trombótica, así como la hemorragia intracraneal de cualquier tipo (incluyendo, sin limitaciones, epidural, subdural, subaracnoide e intracerebral), y lesiones intracraneales e intravertebrales (incluyendo, sin limitaciones, contusiones, penetraciones, agitaciones, compresiones y laceraciones).

Además, los agonistas del receptor  $\alpha 7nACh$ , tales como los compuestos de la presente invención, se pueden usar para tratar la demencia relacionada con la edad y otras demencias y afecciones con pérdida de memoria incluyendo pérdida de memoria relacionada con la edad, senilidad, demencia vascular, enfermedad de materia blanca difusa (enfermedad de Binswanger), demencia de origen endócrino o metabólico, demencia por traumatismo de cabeza y lesión difusa de cerebro, demencia pugilística y 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-VIII.

Por consiguiente, de acuerdo con otra realización, la presente invención incluye métodos de tratamiento de pacientes que sufren de deterioro de la memoria debido, por ejemplo, a un deterioro cognitivo leve debido al envejecimiento, mal de Alzheimer, esquizofrenia, mal de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismo de la cabeza, accidente cerebrovascular, hipoxia del CNS, senilidad cerebral, demencia por infartos múltiples y otras afecciones neurológicas, así como HIV y enfermedades cardiovasculares, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto acorde con las Fórmulas I-VIII.

Se sabe que las proteínas precursoras amiloides (APP) y los péptidos A $\beta$  derivados de ellas, por ejemplo, A $\beta_{1-40}$ , A $\beta_{1-42}$ , y otros fragmentos, participan en la patología de la enfermedad de Alzheimer. Los péptidos A $\beta_{1-42}$  no están implicados solamente en la neurotoxicidad, sino que también se sabe que inhiben la función de los transmisores colinérgicos. Además, se ha

determinado que los péptidos A $\beta$  se unen a los receptores  $\alpha 7$ nACh. Así, los agentes que bloquean la unión de los péptidos A $\beta$  a los  $\alpha 7$ nAChR son de utilidad para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Véase, por ejemplo, WO 99/62505. Además, la estimulación de los receptores  $\alpha 7$ nACh puede proteger a las neuronas contra la citotoxicidad asociada con los péptidos A $\beta$ . Véase, por ejemplo, Kihara, T. et al., Ann. Neurol., 1997, 42, 159.

Por lo tanto, de acuerdo con una realización de la invención se provee un método de tratamiento y/o prevención de demencia en un paciente con Alzheimer, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz para uso terapéutico de un compuesto acorde con las Fórmulas I-VIII para inhibir la unión de un péptido beta amiloide (preferentemente, A $\beta_{1-42}$ ) con los receptores nACh, preferentemente receptores  $\alpha 7$ nACh, más preferentemente, receptores  $\alpha 7$ nACh humanos (así como un método de tratamiento y/o prevención de otras manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer que incluyen, en un sentido no limitativo, déficits cognitivos y del lenguaje, apraxias, depresión, delirios y otros síntomas y signos neuropsiquiátricos, y anomalías de movimiento y en el andar).

En la presente invención también se proveen métodos para tratar otras enfermedades de amiloidosis, por ejemplo, la angiopatía cerebral hereditaria, el amilode hereditario no neuropático, el síndrome de Down, la macroglobulinemia, la fiebre del Mediterráneo familiar secundaria, el síndrome de Muckle-Wells, el mieloma múltiple, la amiloidosis relacionada con el páncreas y el corazón, la antropatía de hemodiálisis crónica, y la amiloidosis fina y de Iowa.

Además, se ha implicado la participación de los receptores nicotínicos en la respuesta del cuerpo a la ingestión de alcohol. Por lo tanto, los agonistas de los receptores  $\alpha 7$ nACh se pueden usar en el tratamiento de abstinencia de alcohol y en terapias de anti-intoxicación. Por consiguiente, de acuerdo con una realización de la invención, se proporciona un método para tratar un paciente del abandono del alcohol o tratar un paciente con terapia anti-intoxicación, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I-VIII.

Los agonistas para los subtipos del receptor  $\alpha 7$ nACh también se pueden usar para la neuroprotección contra los daños asociados accidentes cerebrovasculares e 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 para proporcionar neuroprotección contra el daño asociado con apoplejías e isquemia, y la citotoxicidad inducida por glutamato, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I-VIII.

5           Como se indicara previamente, los agonistas para los subtipos del receptor  $\alpha 7$ nACh también se pueden usar en el tratamiento de la adicción a nicotina, induciendo dejar de fumar, tratamiento del dolor y tratamiento del *jetlag*, obesidad, diabetes e inflamación. Por consiguiente, de acuerdo con una realización de la invención, se proporciona un método para tratar un paciente que sufre de adicción a nicotina, dolor, *jetlag*, obesidad y/o diabetes, o un  
10           método para inducir el abandono del hábito de fumar en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I-VIII.

          El reflejo inflamatorio es una respuesta del sistema nervioso autónomo a una señal inflamatoria. Cuando detecta un estímulo inflamatorio, el sistema nervioso autónomo responde  
15           a través del nervio vago liberando acetilcolina y activando los receptores  $\alpha 7$  nicotínicos sobre los macrófagos. A su vez, estos macrófagos liberan citoquinas. Las disfunciones de esta vía se han relacionado con enfermedades inflamatorias en humanos, incluyendo artritis reumatoide, diabetes y sepsis. Los macrófagos expresan al receptor  $\alpha 7$  nicotínico y es probable que este receptor intervenga en la respuesta anti-inflamatoria colinérgica. Por ello, los compuestos que  
20           tienen afinidad por el receptor  $\alpha 7$ nACh sobre los macrófagos pueden ser de utilidad para enfermedades inflamatorias humanas, incluyendo artritis reumatoide, diabetes y sepsis. Véase, por ejemplo, Czura, C J et al., J. Intern. Med., 2005, 257(2), 158-68.

          Así, de acuerdo con una realización de la invención se provee un método de tratamiento de un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que sufre de una  
25           enfermedad inflamatoria, tal como, en un sentido no limitativo, artritis reumatoide, diabetes o sepsis, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto acorde con las Fórmulas I-VIII.

          Además, debido a su afinidad por los receptores  $\alpha 7$ nACh, los derivados marcados de los compuestos de las Fórmulas I-VIII (por ejemplo, derivados marcados  $C^{11}$  o  $F^{18}$ ), se pueden usar  
30           en el neurodiagnóstico por imágenes de los receptores, por ejemplo, del cerebro. Por

consiguiente, con el uso de estos agentes marcados, puede efectuarse la formación de imágenes in vivo usando, por ejemplo, formación de imágenes PET.

La condición de deterioro de la memoria se manifiesta por un deterioro en la capacidad para aprender una información nueva y/o la incapacidad de recordar la información aprendida previamente. El deterioro de la memoria es el síntoma más importante de demencia y también puede ser un síntoma asociado con enfermedades tales como mal de Alzheimer, esquizofrenia, mal de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, HIV, enfermedad cardiovascular y traumatismo de la cabeza, así como la disminución 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, una alteración cognitiva leve (MCI), demencia vascular (VaD), declinación cognitiva relacionada con la edad (AACD), amnesia asociada con cirugía a corazón abierto, detención cardíaca y/o anestesia general, déficits de memoria resultantes de una exposición temprana a agentes anestésicos, alteración cognitiva provocada 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) y demencia animal (por ejemplo, en perros, gatos, caballos, etcétera), que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I-VIII.

Las dosificaciones de los compuestos de la presente invención dependen de diversos factores incluyendo el síndrome particular a tratar, la severidad de los síntomas, la ruta de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, el perfil toxicológico, el perfil farmacocinético del compuesto y la presencia de cualquier efecto secundario nocivo, entre otras consideraciones.

Los compuestos de la invención pueden administrarse a pacientes, por ejemplo, a mamíferos, particularmente seres humanos, a niveles de dosificación típicos acostumbrados para agonistas de receptores nicotínicos  $\alpha$ -7, tales como los compuestos agonistas de receptores nicotínicos  $\alpha$ -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 0,0001-10 mg/kg/día, por ejemplo, 0,01-10 mg/kg/día. Las formas de dosificación unitaria pueden contener, por ejemplo, 1-200 mg de compuesto activo. Para una administración intravenosa, los compuestos pueden administrarse en dosis individuales o múltiples.

5           Al poner en práctica los procedimientos de la presente invención, debe comprenderse que las referencias a amortiguadores, medios, reactivos, células y condiciones de cultivo particulares, y semejantes, no pretende limitar la invención, sino que debe interpretarse como  
10           inclusiva de todos los materiales relacionados reconocidos por aquellos entrenados en la técnica como importantes o valiosos en el contexto particular en el que se presenta la descripción. Por ejemplo, es comúnmente posible sustituir un sistema amortiguador o un medio de cultivo por otro, y aún obtener resultados similares, si no idénticos. Aquellos entrenados en la técnica tendrán un conocimiento suficiente de dichos sistemas y metodologías como para ser  
15           capaces, sin experimentación innecesarias, de efectuar dichas sustituciones para adaptar la invención a sus propósitos, usando los métodos y los procedimientos descritos en la presente documentación.

Los compuestos de la invención también son de utilidad como intermediarios para elaborar otros compuestos del género inventivo. Así, por ejemplo, los compuestos que exhiben una actividad relativamente baja también son de utilidad para preparar otros compuestos dentro del género inventivo.

20           A continuación se describirá la presente invención con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes. Al aplicar la descripción a estos ejemplos, debería comprenderse que aquellos entrenados en la técnica podrán sugerir realizaciones alternativas y diferentes a los métodos descritos de acuerdo con la presente invención.

25           En los ejemplos anteriores y que siguen, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius sin corregir, y, a menos que se indique lo contrario, todas las partes y porcentajes se expresan en peso.

El contenido de todas las solicitudes, patentes y publicaciones, citadas precedentemente y más adelante, se incorpora en este documento a modo de referencia.

30           Se prepararon los siguientes compuestos en los Ejemplos 1-54 usando los siguientes procedimientos, así como otros procedimientos que se describen más adelante.

## EJEMPLOS

Todos los espectros se registraron a 300 MHz en un dispositivo de NMR Bruker Instruments, a menos que se establezca lo contrario. Las constantes de unión ( $J$ ) están en Hertz (Hz), y los picos se indican respecto de TMS ( $\delta$  0,00 ppm). Las reacciones en microondas se realizaron usando un reactor de microondas Personal Chemistry Optimizer™, en recipientes para reactores 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 en ON, a menos que se indique lo contrario. Las resinas de intercambio iónico de ácido sulfónico (SCX) se adquirieron en Varian Technologies. El análisis por HPLC analítico se efectuó con columnas Xterra RP<sub>18</sub> 3.5  $\mu$  de 4,6 mm x 100 mm usando un gradiente entre 20/80 y 80/20 de agua (ácido fórmico 0,1%)/acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%) por 6 min. La HPLC preparativa se efectuó con columnas Xterra Prep RP<sub>18</sub> 5  $\mu$  de 30 mm x 100 mm usando un gradiente por 8 min que comprendía entre 95/5 y 20/80 de agua (ácido fórmico 0,1%)/acetonitrilo (ácido fórmico 0,1%). Las sales clorhidrato de las biciclo amidas se prepararon por adición de una solución etérea de ácido clorhídrico a una solución metanólica de la amida bicíclica, seguido por aislamiento del precipitado resultante.

### Procedimientos Representativos.

#### I. Síntesis de ácidos

##### Procedimiento 1

El procedimiento 1 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 h, 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 min, 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 salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (4/1 acetato de etilo/hexano) lo cual dio 6-metoxi-1-benzotiofen-2,3-diona (47%) como un sólido anaranjado.

A una mezcla de la diona (0,44 mmol) en una solución acuosa 30% de hidróxido de amonio (2,0 ml) se agregó una solución acuosa 35% de peróxido de hidrógeno (0,2 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo por 12 h. Los sólidos rosados precipitados se aislaron mediante filtración, se lavaron con agua, y se secaron bajo alto vacío para dar 6-metoxibenzisotiazol-3-carboxamida (42%).

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 h, 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 crudo se purificó mediante cromatografía (300/50/1 diclorometano/metanol/ácido fórmico) para dar ácido 6-metoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico (89%) como un sólido rosado. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano de acuerdo con el procedimiento A.

Los siguientes ácidos se prepararon mediante este método:

ácido 1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

ácido 6-metoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico.

ácido 6-etoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico

ácido 6-trifluorometoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico

ácido bromo-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico

ácido 7-metoxi-1,2-benzisotiazol-3-carboxílico

## **Procedimiento 2**

El procedimiento 2 provee un método para la conversión de isatinas sustituidas a los correspondientes ácidos indazol-3-carboxílicos.

La conversión de las isatinas sustituidas a los correspondientes ácidos indazol-3-carboxílicos es esencialmente el mismo método que el que se describe para 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 min. La solución color bordó se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo por 1h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con una solución a 0 °C de nítrito de sodio (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 agitada con vigor de ácido sulfúrico (2,3 ml) en agua (45 ml) a 0 °C. La adición demoró

15 min y la reacción se mantuvo por otros 30 min. Se agregó una solución fría (0 °C) de cloruro de estaño (II) dihidratado (52,7 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (20 ml) a la mezcla de reacción durante 10 min y la suspensión se mantuvo por 60 min. Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración, se lavaron con agua, y se secaron para dar un balance de masa positivo. El sólido se recrystalizó a partir de ácido acético (20 ml/g) para dar el ácido como un sólido amarillo claro. . El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano de acuerdo con procedimiento A.

Los siguientes ácidos se prepararon de acuerdo con este método:

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

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

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

### **Procedimiento 3**

Procedimiento 3 provee un método para la preparación de ácido 5-nitroindazol-3-carboxílico a partir del ácido indazol-3-carboxílico.

La conversión de ácido etilo indazol-3-carboxílico a ácido 5-nitroindazol-3-carboxílico es esencialmente el mismo método al que se describe para ácido metil 3-nitrobenzoico: Kamm, O.; Segur, J.B. *Org. Syn. Coll. Vol 1*. 1941, 372. Indazol-3-carboxilato de etilo (73,7 mmol) se disolvió en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (12 ml) y ácido nítrico 70% (12 ml) por goteo durante el transcurso de 1 h. La mezcla se agitó por otra 1 h a 0 °C y se vertió en hielo triturado (200 g). El sólido se recogió mediante 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 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se recogió y se secó al vacío para dar 5-nitroindazol-3-carboxilato de etilo (53%) como un sólido incoloro. El éster se agregó a una solución de hidróxido de sodio 10 N y la suspensión se calentó a 60 °C. 2 h después la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó a pH ~ 2. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua, y se secaron para dar el ácido como un sólido amarillo claro. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano de acuerdo con procedimiento A.

### **Procedimiento 4**

El procedimiento 4 provee un método para el acoplamiento entre los ésteres carboxílicos bromados y reactivos de zinc para formar derivados alquil- y aril-substituidos.

Un recipiente de reacción de microondas de 5 ml se cargó con cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,030 mmol, 0,1 eq) y el bromo éster (0,30 mmol). El recipiente se  
 5 evacuó y se rellenoó con gas argón. En otro recipiente de reacción, se agregó una solución de reactivo de Grignard (1,2 mmol, 4 eq) a una solución 0,5 M de cloruro de zinc (1,2 mmol, 4 eq) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La suspensión se mantuvo por 30 min y los contenidos completos se transfirieron al recipiente de reacción por medio de cánula. El  
 10 recipiente se selló y se sometió a radiación de microondas a 100 °C por 600 seg. La reacción se fraguó con ácido acético (0,5 ml) y se concentró. El residuo se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con 9/1 diclorometano/metanol (5 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (1/1 a 0/1 hexano/acetato de etilo) para dar el éster. El éster se agregó a una  
 15 solución de hidróxido de sodio 2 N y la suspensión se calentó a 60 °C. 2 h después la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó a pH ~ 2. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua, y se secaron para dar el ácido como un sólido blanco opaco a amarillo claro. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano de acuerdo con procedimiento A.

El reactivo de Grignard de tiazol se encuentra disponible en el comercio. En forma  
 20 alternativa, el arilitio y el reactivo de arilzinc correspondiente se pueden generar de acuerdo con el procedimiento delineado por Reeder, M.R.; et. al. *Org. Proc. Res. Devel.* 2003, 7, 696. Los reactivos de zinc de oxazol, y los reactivos relacionados se prepararon de acuerdo con este procedimiento.

Los siguientes ácidos se prepararon de acuerdo con este método:

- 25 Ácido 5-(1,3-Tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.  
 Ácido 6-(1,3-Tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.  
 Ácido 5-(1,3-Oxazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.  
 Ácido 6-(1,3-Oxazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.  
 Ácido 6-(4-Metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.  
 30 Ácido 6-(5-Metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico.

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

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

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

#### **Procedimiento 5**

5 El procedimiento 5 provee un método para la preparación de ácidos indazol carboxílicos a partir de bromometilanilinas. (Ver, George V. DeLucca, Registro de Patentes de los EEUU N° 6,313,110.)

10 A una solución enfriada (baño de agua/hielo) de bromometilanilina (1,00 equiv.) en cloroformo (1,5 ml/mol) se agregó anhídrido acético (2,27 equiv.) manteniendo la temperatura por debajo de 40 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se agregó acetato de potasio (0,29 eq) seguido por nitrito de isoamilo (2,15 equiv.). La mezcla de reacción se calentó durante la noche a reflujo. Los volátiles se retiraron en un evaporador rotatorio de vacío. Se agregó agua (0,65 L/mol) al residuo y la mezcla se concentró nuevamente al vacío. Se agregó ácido clorhídrico (11 N, 1 L/mol) al residuo y la mezcla se agitó con vigor y se calentó a 50 °C

15 por 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el pH se ajustó a 10 con hidróxido de sodio acuoso 50% manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. La mezcla se diluyó con agua (0,65 L/mol) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1,2 L/mol). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 L/mol) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución orgánica se filtró a través de un tapón de gel de sílice. El tapón luego se eluyó con acetato de etilo. El solvente se retiró en un evaporador rotatorio de vacío, y el residuo se trituró con heptano (1 L/mol). El material sólido se recogió mediante filtración, se enjuagó con heptano, y se secó para dar el bromoindazol con un rendimiento de 60-70%.

20

A una solución de the bromoindazol (1,00 equiv.) en THF anhidro (7 L/mol) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1,11 equiv.) en varias porciones a temperatura

25 ambiente. La solución resultante se agitó 30 min a temperatura ambiente luego se enfrió en un baño seco de hielo/acetona. Se agregó sec-Butilitio (1,3 M en ciclohexano, 2,11 equiv.) a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura por debajo de -50 °C. La mezcla se agitó 2 h a -50 °C. Se burbujó dióxido de carbono anhidro a través de la mezcla de reacción a una temperatura inferior a -40 °C por 1 h. La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente

30 mientras se mantenía un flujo estable de dióxido de carbono a través de la mezcla. Se agregó

salmuera (6 L/mol) y el pH de la mezcla se ajustó a 5 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo caliente (3 x 8 L/mol). Los extractos combinados se lavaron con un pequeño volumen de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice o mediante  
5 cristalización para dar el ácido con un rendimiento de 30-60%. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano de acuerdo con procedimiento A.

El siguiente ácido se preparó mediante este método:

**Ácido 1*H*-Indazol-4-carboxílico.**

**Procedimiento 6:**

10 El procedimiento 6 detalla la preparación de ácido benzisoxazol-3-carboxílico 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 min. La temperatura de la reacción se elevó a 60 °C y la mezcla se clarificó. Se agregó 1,4-dibromo-2-nitrobenceno (10 g, 36,0 mmol)  
15 y la solución se mantuvo por 2 h a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en hielo (300g-400g). Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración y se secaron para dar 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 h. La capa  
20 acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml) y se acidificó. Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración y se secaron para dar 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 calentó a reflujo, se mantuvo por 2 h, y se concentró bajo 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 salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio) y se concentró para dar 8,00 g (98%) del éster como un líquido.  
25

Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>, se formó etilato de sodio con sodio (33,5 g, 1,46 mol) en etanol (1,0 L).

Se agregó isoamilnitrito (225 ml) a una solución del éster (420 g, 1,46 mol) en etanol (3 L) en un recipiente de fondo circular de tres cuellos de 10 L y la mezcla se calentó a 80 °C. Se agregó una solución de etóxido de sodio, preparada a partir de sodio metálico (33,5 g, 1,46 mmol) en etanol (1 L) por goteo y la mezcla de reacción se mantuvo por 2 h. 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 2L) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1 L) y salmuera (2 x 1 L) y se secaron (sulfato de sodio). El residuo se purificó mediante cromatografía (1/1 a 0/1 hexano/acetato de etilo) para dar 110 g del producto (28%).

Se agregaron paladio sobre carbono 10% (1,5g) y trietilamina (7,5 g, 82,4 mmol) a una solución de 6-bromobenzisoxazol-3-carboxilato de etilo (20g, 0,081mol) en etanol (300ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La atmósfera de nitrógeno se retiró mediante evacuación y se reemplazó con hidrógeno gaseoso, y la mezcla de reacción se mantuvo por 1 hora. La atmósfera de hidrógeno se retiró mediante evacuación y se reemplazó con nitrógeno gaseoso, y el paladio se retiró mediante filtración a través de Celite. La torta de filtrado se lavó con etanol (3 x 50 ml) y los filtrados se concentraron. 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 dar 13,0 g del producto como un sólido amarillo (96%). El éster se saponificó utilizando hidróxido de sodio para dar el ácido. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano de acuerdo con procedimiento A.

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

El siguiente ácido se preparó utilizando este método:

Ácido 1,2-Benzisoxazol-3-carboxílico.

## Procedimiento 7

El procedimiento 7 provee un método para la captura de indazol arilítics con cetonas y el acoplamiento con 3-aminoquinuclidina para formar derivados heterocíclicos.

6-bromoindazol-3-carboxilato de *tert*-butilo se preparó a partir del ácido mediante reacción con un exceso 2-veces de di-*tert*-butildicarbonato seguido por tratamiento con hidróxido de sodio. A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión 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 *tert*-butilo (4,0 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). Luego de agitar por 0,5 h a 0 °C, la mezcla se enfrió a –78 °C y se agregó una solución 1,7 M de *tert*-butilitio en pentano (5,1 mmol). Luego de 0,5 h 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 h y se calentó a 0 °C. La mezcla de reacción se fraguó con cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (70/30 acetato de etilo/hexanos) para dar *tert*-butiléster de ácido 6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico (68%) como un sólido incoloro.

Se disolvió *tert*-butiléster de ácido 6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico (0,86 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente por 16 h. El solvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con acetato de etilo para dar ácido 6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico (76%).

Se colocó *tert*-butiléster de ácido 6-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico (1,0 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml), trietilsilano (2 ml), y diclorometano (3 ml) y la mezcla se reflujo por 16 h. El solvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con acetato de etilo para dar ácido 6-(tetrahidropiran-4-il)-1*H*-indazol-3-carboxílico (60%) como un sólido color tostado.

Los ácidos se acoplaron con 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano de acuerdo con procedimiento A.

Los siguientes ácidos se prepararon usando este método:

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

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

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

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

#### **Procedimiento 8:**

El procedimiento 8 provee un método para la preparación de ácido 6-nitroindazol-3-carboxílico y el acoplamiento con bases bicyclo para formar derivados nitro-sustituídos.

Un recipiente de reacción de microondas de 5 ml se cargó con 3-iodo-6-nitroindazol (1 mmol), cloruro de cobre (I) (2 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (3 ml). El recipiente se selló y se

sometió a radiación de microondas a 185 °C por 600 seg. 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 recogió, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró para dar 122 mg de una mezcla 10/1 de 3-ciano-6-nitroindazol y 6-nitroindazol como un sólido amarillo. La mezcla 10/1 de 3-ciano-6-nitroindazol y 6-nitroindazol se disolvió en hidróxido de sodio 10 N y la solución anaranjada brillante se calentó a 100 °C por 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se acidificó cuidadosamente (pH = 1) con ácido clorhídrico 3 N. El sólido se aisló y se trituró con EtOAc para dar 51mg de ácido 6-nitroindazol-3-carboxílico como un sólido color marrón. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano de acuerdo con procedimiento A.

El siguiente ácido se preparó utilizando este método:

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

**Procedimiento 9:**

El procedimiento 9 provee un método para la preparación de ácido 5-difluorometoxindazol-3 carboxílico 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 min 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 h y se concentró. El residuo se diluyó con agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para dar el éter difluorometilo con un rendimiento de 75% 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 calentó a 60 °C y se mantuvo por 0,5 h. Se agregó una solución del éter difluorometilo (149 mmol) en dimetilsulfóxido (80 ml) por goteo y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 5 h. La solución enfriada se vertió en agua helada, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para dar el diéster crudo con un rendimiento de 112% como un aceite. El diéster (167 mmol), hidróxido de sodio (500 mmol), y agua (335 ml) se combinaron y se calentaron a 60

°C por 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la capa acuosa se lavó con diclorometano (3x100 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó cuidadosamente a 1 con ácido clorhídrico concentrado y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 1 h. La suspensión se enfrió a 5 °C y los sólidos se recogieron mediante filtración y se secaron para dar el ácido con un rendimiento de 61%.

Se agregó cloruro de acetilo (203 mmol) por goteo a etanol (300 ml) a 0 °C. Luego de 0,5 h, se agregó el ácido (101 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 15 h. 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 luego se extrajo con diclorometano (2x200 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para dar el éster con un rendimiento de 60% como un aceite color 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 y la suspensión se filtró a través de Celite y la torta de filtrado se lavó con etanol tres veces. El filtrado se concentró, el residuo se suspendió en ácido clorhídrico 2 N y se agitó con vigor por 0,5 h. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (3x50mL) y el pH se ajustó a 9-10 con hidróxido de sodio 5 M. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (3x100mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio). Se agregaron anhídrido acético (392 mmol), nitrito de isoamilo (291 mmol), y acetato de potasio (51,0 mmol) a la capa orgánica y la suspensión se calentó a reflujo por 16 h. La solución se evaporó y el residuo se particionó entre bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y diclorometano (100 ml). La capa acuosa luego se extrajo con diclorometano (2x100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para dar el éster *N*-acetilindazol con un rendimiento de 79% como un aceite color marrón.

El éster (63,8 mmol), hidróxido de sodio (193 mmol), y agua (65 ml) se combinaron y la reacción se mantuvo por 24 h a 60 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la capa acuosa se lavó con diclorometano (3x50mL). La capa acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y diclorometano, y se secaron para dar el ácido con un rendimiento de 27%. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano de acuerdo con procedimiento A.

Los siguientes ácidos se prepararon de acuerdo con este método:

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

**Procedimiento 10:**

El procedimiento 10 provee un método para la preparación de ácido 6-  
5 difluorometoxilindazol-3-carboxílico 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 min 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 h y se concentró. El residuo se  
10 diluyó con agua helada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para dar el éter difluorometilo con un rendimiento de 59% como un aceite amarillo.

El éter 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  
15 se calentó a reflujo por 30 minutos y la suspensión se filtró a través de Celite. La torta de filtrado se lavó con etanol tres veces y los filtrados combinados se concentraron. El residuo se disolvió en agua y el pH se ajustó a 9-10 con hidróxido de sodio 5 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x100mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron dando un aceite amarillo. El aceite se disolvió en anhídrido  
20 acético (23,5 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. Los sólidos precipitados se aislaron mediante filtración, se lavaron con agua, y se secaron para dar la acetamida con un rendimiento de 62% como un sólido amarillo claro.

Se agregó anhídrido acético (19,6 mmol) a una solución de la acetamida (13,2 mmol) en  
25 cloroformo (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Se agregó ácido nítrico fumante (16,0 mmol) por goteo y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 30 min. La solución enfriada se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x10mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para dar the nitro-amida con un rendimiento de 83%.

La amida (11,0 mmol), hidróxido de sodio (43,8 mmol), y agua (10 ml) se combinaron 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 mediante filtración, y se lavaron con agua, y se secaron para dar la anilina con un rendimiento de 98% como un sólido amarillo claro.

- 5 La anilina (15,7 mmol) se mezcló con ácido bromhídrico 40% (14,3 g) y agua (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80-90 °C de manera de disolver la anilina por completo. 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 periodo de 15 min. 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 40% (21 ml) y se  
10 enfrió a 0 °C. La solución de la sal diazo se agregó lentamente a la solución de cobre y la mezcla se mantuvo por 30 min a 0-10 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 30 min y luego a 100 °C por 10 min para asegurar la cumplimentación. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (3x40mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio 1 M, agua, ácido clorhídrico 1 N, y agua. La  
15 capa orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para dar el bromuro de nitró con un rendimiento de 76% 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 calentó a 60 °C y se mantuvo por 30 min. Se agregó una solución del bromuro de nitró (11,7 mmol) en  
20 dimetilsulfóxido (7 ml) por goteo y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 5 h. La solución enfriada se vertió en agua helada y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para dar el diéster crudo como un aceite. El diéster (11,7 mmol), hidróxido de sodio (35 mmol), y agua (20 ml) se combinaron y se calentaron a 60 °C por 1 h. La mezcla de  
25 reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la capa acuosa se lavó con diclorometano (3x100 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó cuidadosamente a 1 con ácido clorhídrico concentrado y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 1 h. La suspensión se enfrió a 0 °C y los sólidos se recogieron mediante filtración y se secaron para dar el ácido con un rendimiento de 64%.

Se agregó cloruro de acetilo (15,3 mmol) por goteo a etanol (50 ml) a 0 °C. Luego de 30 min, el ácido (7,69 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 15 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se particionó entre diclorometano (20 ml) y bicarbonato de sodio saturado (10 ml). La capa acuosa luego se extrajo con diclorometano (2x20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para dar el éster con un rendimiento de 94% como un aceite color marrón.

Se agregó anhídrido acético (6,0 ml) a una suspensión de el éster (3,64 mmol), y ácido acético (7,0 ml) a 0 °C. Se agregó polvo de zinc (14,6 mmol) en porciones durante 15 min y la mezcla de reacción se mantuvo por 30 min a 0 °C y luego por 1,5 h a temperatura ambiente.

Se agregó polvo de zinc adicional (6,15 mmol) y la reacción se mantuvo por 3 h. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se particionó entre bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa luego se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para dar la acetamida con un rendimiento de 92% como un aceite color marrón.

Se agregaron 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 h. La solución se evaporó y el residuo se particionó entre bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y diclorometano (20 ml). La capa acuosa luego se extrajo con diclorometano (2x20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron para dar el éster de *N*-acetilindazol crudo como un aceite color marrón.

El éster (3,36 mmol), hidróxido de sodio (10 mmol) y agua (5 ml) se combinaron y la reacción se mantuvo por 24 h a 80 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la capa acuosa se lavó con diclorometano (3x30mL). La capa acuosa se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y diclorometano, y se secaron para dar el ácido con un rendimiento de 26%. El ácido se acopló con 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano de acuerdo con procedimiento A.

Los siguientes ácidos se prepararon de acuerdo con este método:

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

**Procedimiento 11:**

El procedimiento 11 provee un método para la preparación de ácidos alcoxi indazol a partir de los correspondientes ésteres benciloxi indazol utilizando condiciones Mitsunobu.

Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0,618 mmol) por goteo a una solución de 5-hidroxi-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1*H*-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 h y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (100/0 a 90/10 acetato de etilo/[70/30/2 acetato de etilo/metanol/dimetiletilamina] para dar el producto éter con un rendimiento de 49%. El éster se saponificó para dar el ácido el cual se acopló con 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano de acuerdo con procedimiento A.

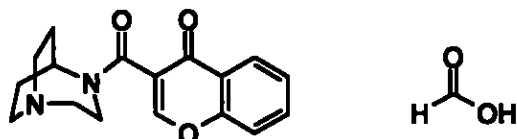
Los siguientes ácidos se prepararon usando este método:

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

**II. Procedimientos de Acoplamiento y Derivatización****Procedimiento Representativo A.**

El procedimiento A provee un método para el acoplamiento entre bases bicíclicas y ácidos carboxílicos para formar derivados carboxamida.

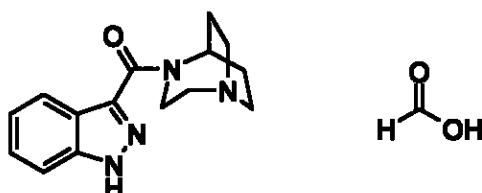
**Ejemplo 1:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-4*H*-cromen-4-ona.



Se agregó *N,N*-Disopropyletilamina (2,01 mmol) a una solución de the ácido carboxílico (0,502 mmol), 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano (0,502 mmol) y HATU (0,603 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 25 °C, y la mezcla de reacción se mantuvo por 10 h. La mezcla de reacción se cargó en una columna SCX, se lavó con metanol, y el producto se eluyó utilizando una solución 2N de amoníaco en metanol. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 25 %. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,48 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,19 (dd, *J* = 9,0, 1,6, 1 H), 7,86 (td, *J* = 7,2, 1,7, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,5, 1 H), 7,56 (td, *J* = 7,1, 1,0, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 3,83 (m, 2 H), 3,61-3,42 (m, 6 H), 2,40-2,12 (m, 4 H); LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 1,76 min, *m/z* 299 (*M*<sup>+</sup>+1).

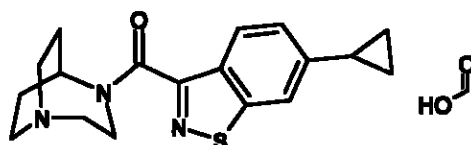
Utilizando este procedimiento general se prepararon los siguientes compuestos:

**Ejemplo 2:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-Ilcarbonil)-1*H*-Indazol.



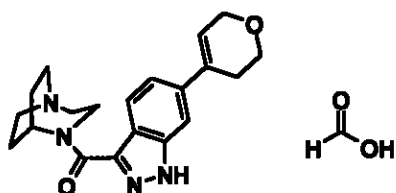
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 29 %. LC/MS (EI)  $t_R$  2,4 min,  $m/z$  271 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 3:** Hidroformato de 6-Ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-Ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol.



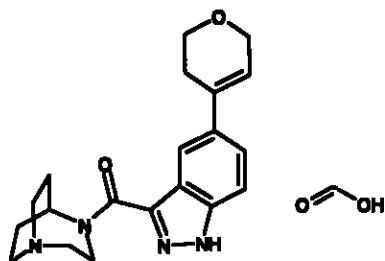
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 70 %. LC/MS (EI)  $t_R$  4,75 min,  $m/z$  328 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 4:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-Ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-Il)-1*H*-Indazol.



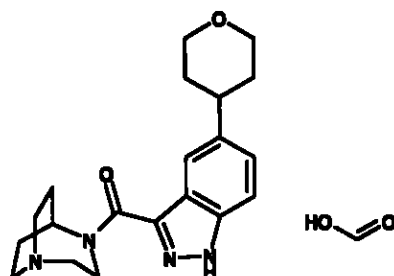
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 20 %. LC/MS (EI)  $t_R$  2,43 min,  $m/z$  353 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 5:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-Ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-Il)-1*H*-Indazol.



Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 20 %. LC/MS (EI)  $t_R$  2,42 min,  $m/z$  353 ( $M^+ + 1$ ).

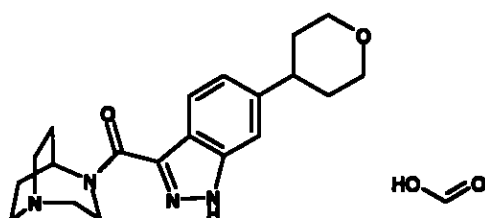
**Ejemplo 6:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-licarbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol.



5

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

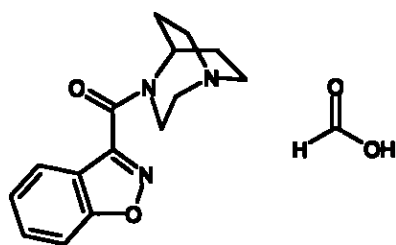
**Ejemplo 7:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-licarbonil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol.



10

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

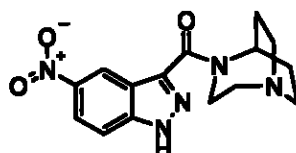
**Ejemplo 8:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-licarbonil)-1,2-benzisoxazol.



15

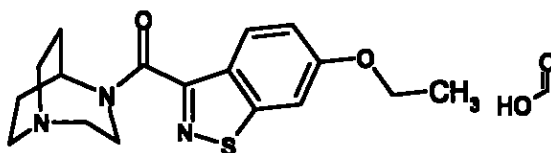
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 20 %. LC/MS (EI)  $t_R$  3,78 min,  $m/z$  272 ( $M^+ + 1$ ).

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



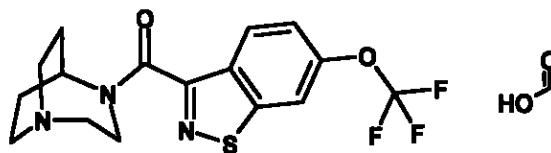
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 60 %. LC/MS (EI)  $t_R$  1,33 min,  $m/z$  316 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 10: Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-benzisotiazol.**



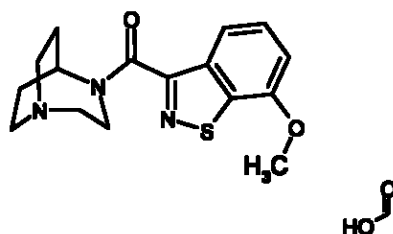
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 70 %. LC/MS (EI)  $t_R$  3,44 min,  $m/z$  331 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 11: Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol.**



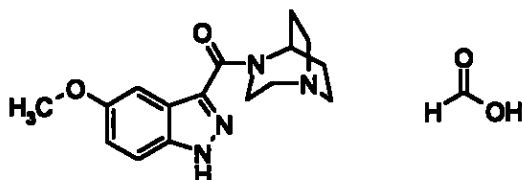
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 70 %. LC/MS (EI)  $t_R$  4,41 min,  $m/z$  372 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 12: Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-benzisotiazol.**



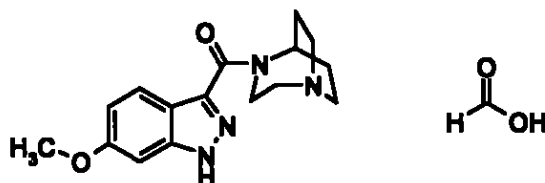
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 66 %. LC/MS (EI)  $t_R$  2,94 min,  $m/z$  318 ( $M^+ + 1$ ).

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



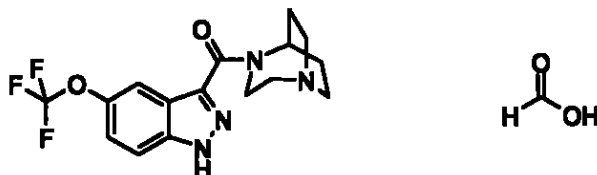
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 60 %. LC/MS (EI)  $t_R$  3,55 min,  $m/z$  301 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 14:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(metoxi)-1*H*-Indazol.



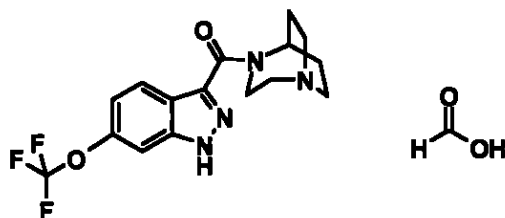
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 20 %. LC/MS (EI)  $t_R$  3,02 min,  $m/z$  301 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 15:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-Indazol.



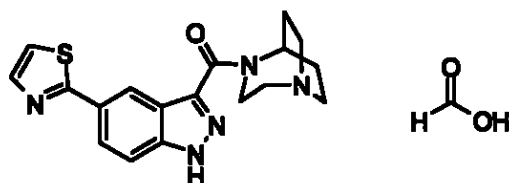
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 40 %. LC/MS (EI)  $t_R$  4,42 min,  $m/z$  355 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 16:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-Indazol.



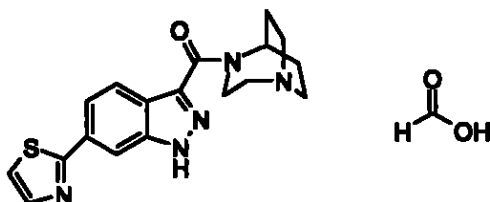
Se preparó mediante el procedimiento A rendimiento de 30 %. LC/MS (EI)  $t_R$  4,33 min,  $m/z$  355 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 17:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-Indazol.



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

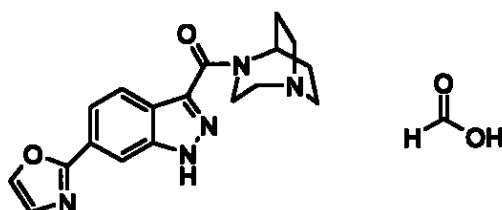
**Ejemplo 18:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol.



5

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

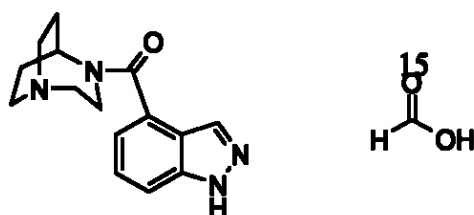
**Ejemplo 19:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol.



10

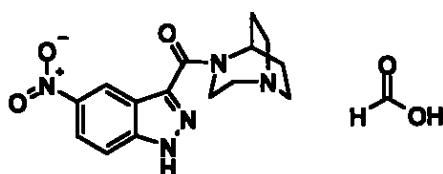
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 20 %. LC/MS (EI)  $t_R$  2,45 min,  $m/z$  338 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 20:** Hidroformato de 4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol.



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

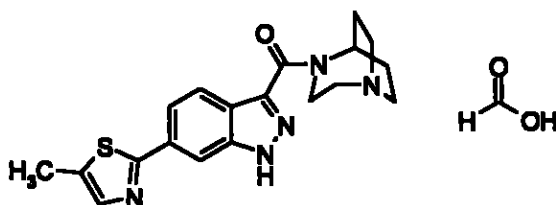
**Ejemplo 21:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(nitro)-1*H*-indazol.



20

Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 80 %. LC/MS (EI)  $t_R$  1,32 min,  $m/z$  316 ( $M^+ + 1$ ).

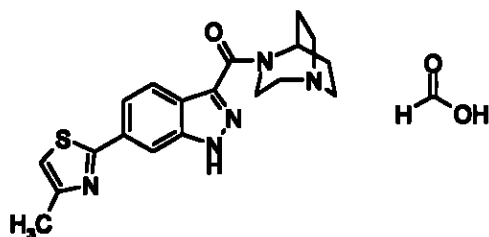
**Ejemplo 22:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-Ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-Il)-1H-Indazol.



5

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

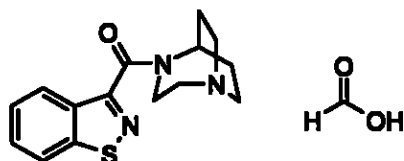
**Ejemplo 23:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-Ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-Il)-1H-Indazol.



10

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

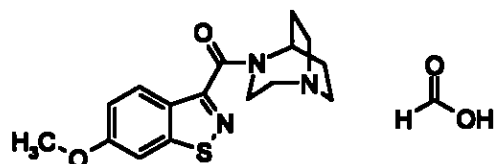
**Ejemplo 24:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-Ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol.



15

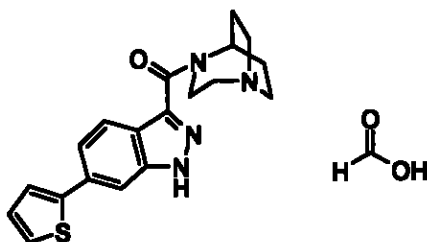
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 80 %. LC/MS (EI)  $t_R$  2,44 min,  $m/z$  288 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 25:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-Ilcarbonil)-6-(metoxi)-1,2-benzisotiazol.



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

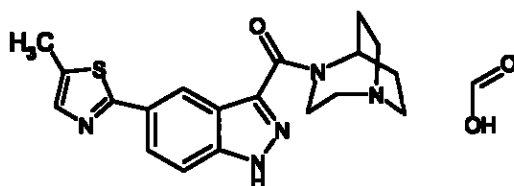
**Ejemplo 26:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(2-fenil)-1H-indazol.



5

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

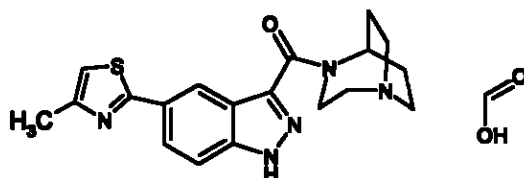
**Ejemplo 27:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol.



10

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

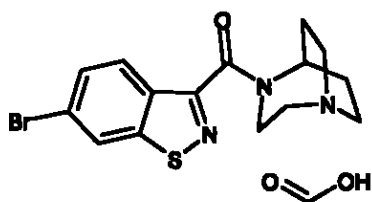
**Ejemplo 28:** Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol.



15

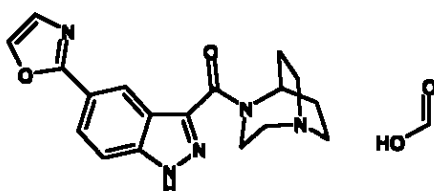
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 20 %. LC/MS (EI)  $t_R$  3,03 min,  $m/z$  368 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 29:** Hidroformato de 6-Bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol.



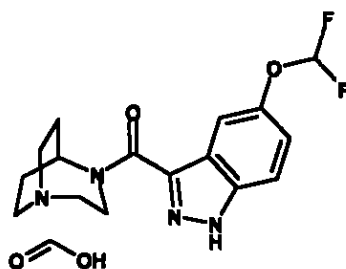
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 64 %. LC/MS (EI)  $t_R$  3,69 min,  $m/z$  367 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 30: Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-5-(1,3-oxazol-2-yl)-1H-Indazol**



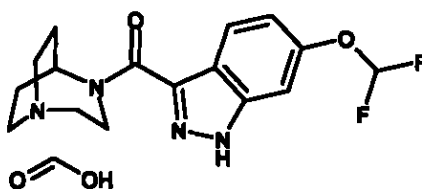
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 20 %. LC/MS (EI)  $t_R$  2,5 min,  $m/z$  338 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 31: Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-5-(difluorometoxi)-1H-Indazol**



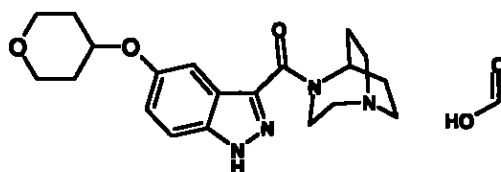
Se preparó mediante el procedimiento A con un rendimiento de 6 %. LC/MS (EI)  $t_R$  4,62 min,  $m/z$  337 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 32: Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)-6-(difluorometoxi)-1H-Indazol**



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

**Ejemplo 33: Hidroformato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo)-1H-indazol**

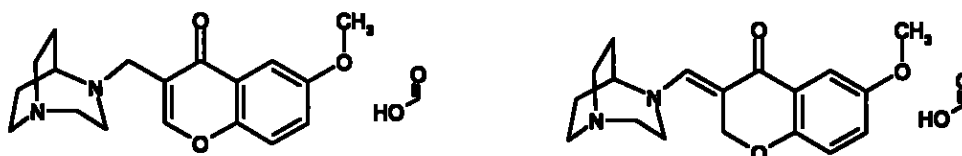


Se preparó mediante el procedimiento A, seguido por la exposición a ácido clorhídrico acuoso, con un rendimiento de 17 %. LC/MS (EI)  $t_R$  4,27 min,  $m/z$  370 ( $M^+ + 1$ ).

**Procedimiento representativo B.**

El procedimiento B provee un método para el acoplamiento entre aminas de bases bicíclicas y carboxaldehidos para formar derivados amina terciarios.

**Ejemplo 34: Mezcla de hidroformato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4H-cromen-4-ona e hidroformato de (3E)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetil)-6-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona.**

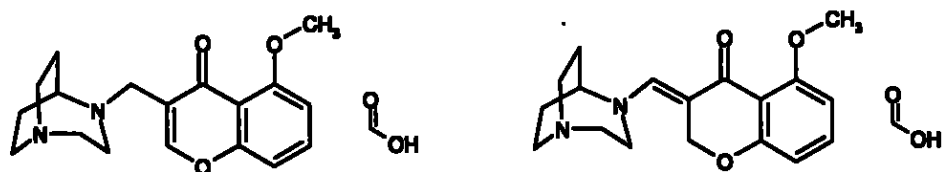


Se agregó cianoborhidruro de sodio (0,0980 mmol) a una solución de 6-metoxi-4-oxo-4H-cromen-3-carbaldehído (0,490 mmol), y 1,4-diazabicyclo[3.2.2] nonano (0,490 mmol) en metanol (3,00 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo por 10 h. La mezcla de reacción se transfirió a una columna SCX, se lavó con metanol, y el producto se eluyó utilizando una solución 2N de amoníaco en metanol. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 4 %, como una mezcla de los productos de reducción 1,2 y 1,4.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8,27 (s, 0,5 H), 8,21 (s, 0,5 H), 7,56 (d,  $J$  = 9,0, 0,5 H), 7,54 (d,  $J$  = 2,9, 0,5 H), 7,38 (dd,  $J$  = 9,0, 3,0, 0,5 H), 6,89 (d,  $J$  = 2,9, 0,5 H), 6,76 (dd,  $J$  = 8,9, 2,9, 0,5 H), 6,68 (d,  $J$  = 8,9, 0,5 H), 4,87 (s, 1 H), 4,27-4,22 (m, 0,5 H), 4,07-4,01 (m, 0,5 H), 3,89 (s, 1,5 H), 3,77 (s, 1,5 H), 3,46-3,29 (m, 3,5 H), 3,11-2,46 (m, 3,5 H), 2,53-2,19 (m, 3 H), 2,09-1,93 (m, 3 H); LC/MS (EI)  $t_R$  1,55 min,  $m/z$  315 ( $M^+ + 1$ ).

Utilizando este procedimiento general se prepararon los siguientes compuestos:

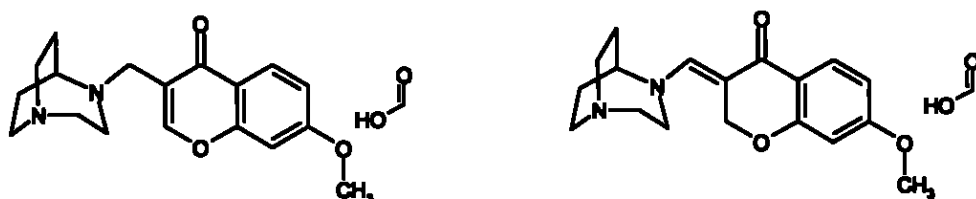
**Ejemplo 35: Mezcla de hidroformato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-5-(metoxi)-4H-cromen-4-ona e hidroformato de (3E)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetil)-5-**

metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona.



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

- 5 **Ejemplo 36:** Mezcla de hidroformato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmetil)-7-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona y hidroformato de (3*E*)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylmetil)-7-metoxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona.

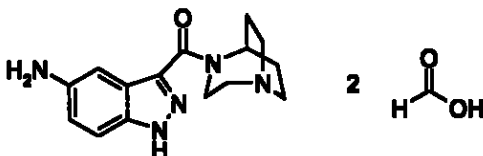


Se preparó mediante el procedimiento B con un rendimiento de 3 %. LC/MS (EI)  $t_R$  1,51 min,  $m/z$  315 ( $M^+ + 1$ ).

#### Procedimiento representativo C.

El procedimiento C provee un método para la reducción de carboxamidas nitro de bases bicíclicas para formar derivados de anilina.

- 15 **Ejemplo 37:** Dihidroformato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonil)-1*H*-indazol-5-amina.

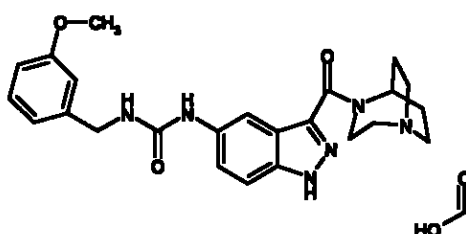


Se agregó paladio 10% sobre carbón vegetal (200 mg) a una solución de (1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)- (5-nitro-1*H*-indazol-3-yl)-metanona (3,8 mmol) en metanol (100 ml). La mezcla de reacción se mantuvo bajo una atmósfera de gas nitrógeno (60 psi) por 16 h. El catalizador luego se retiró mediante filtración (Celite), la torta de filtrado se lavó con metanol, y los filtrados combinados se concentraron para dar el producto con un rendimiento de 89 %.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8,30 (s, 1 H), 7,52 (s, 2 H), 4,30 (m, 2 H), 4,20 (m, 1 H), 3,50-3,30 (m, 6 H), 2,40-2,20 (m, 2 H), 2,20-1,90 (m, 2 H); LC/MS (EI)  $t_R$  1,53 min,  $m/z$  286 ( $M^+ + 1$ ).

### Procedimiento representativo D.

El procedimiento D provee un método para el acoplamiento entre carboxamidas de amino de bases bicíclicas e isocianatos para formar derivados urea.

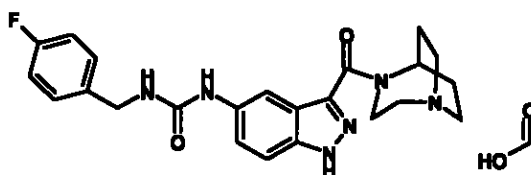
**Ejemplo 38:** Hidroformato *N*-[3-(1,3-diazabicyclo[3.2.2]non-3-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-il]-*N*-(3-metoxibencil)urea.



Se agregó isocianato de 3-metoxibencilo (0,53 mmol) a una solución de la amina (100 mg, 0,4 mmol) en piridina (4 ml), y la mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 60% y el producto bis-acilado con un rendimiento de 20%. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,35 (broad, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 9,0, 1 H), 7,43 (d, J = 9,0, 1 H), 7,24 (dd, J = 6,0, 9,0, 1 H), 6,92 (m, 2 H), 6,79 (m, 1 H), 4,55 (m, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,60-3,40 (m, 6 H), 2,50-2,30 (m, 2 H), 2,30-2,10 (m, 2 H); LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 3,99 min, *m/z* 449 (*M*<sup>+</sup>+1).

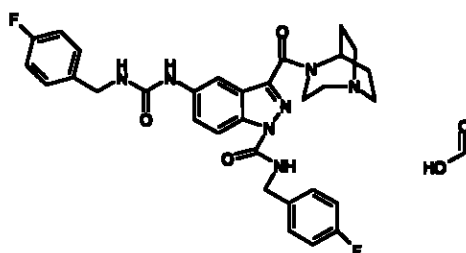
Utilizando este procedimiento general se prepararon los siguientes compuestos:

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



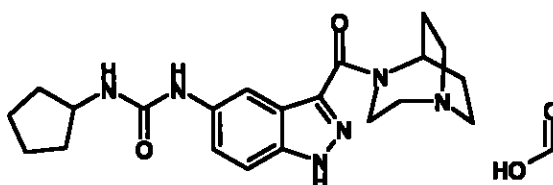
Se preparó mediante el procedimiento D rendimiento de 30 %. LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 3,52 min, *m/z* 437 (*M*<sup>+</sup>+1).

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



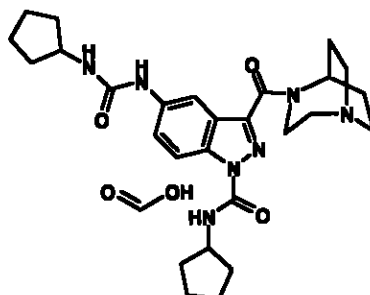
Se preparó mediante el procedimiento D con un rendimiento de 10 %. LC/MS (EI)  $t_R$  4,19 min,  $m/z$  599 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 41:** Hidroformato de *N*-Ciclopentil-*N'*-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)propyl]-1*H*-indazol-5-yl]urea.



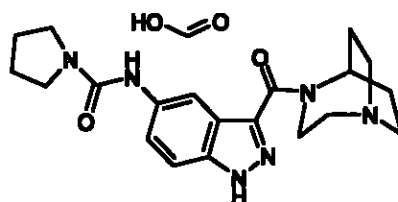
Se preparó mediante el procedimiento D con un rendimiento de 40 %. LC/MS (EI)  $t_R$  3,01 min,  $m/z$  397 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 42:** Hidroformato de *N*-ciclopentil-5-[[[(ciclopentilamino)carbonyl]amino]-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)propyl]-1*H*-indazol-1-carboxamida



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

**Ejemplo 43:** Hidroformato de *N*-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-yl)propyl]-1*H*-indazol-5-yl]pyrrolidin-1-carboxamida

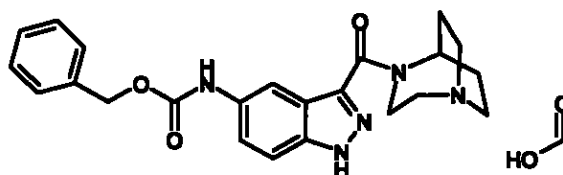


Se preparó mediante el procedimiento D con un rendimiento de 50 %. LC/MS (EI)  $t_R$  2,44 min,  $m/z$  383 ( $M^+ + 1$ ).

#### Procedimiento representativo E.

Procedimiento E provee un método para el acoplamiento entre carboxamidas amino de bases bíclicas y cloroformatos para formar derivados carbamato.

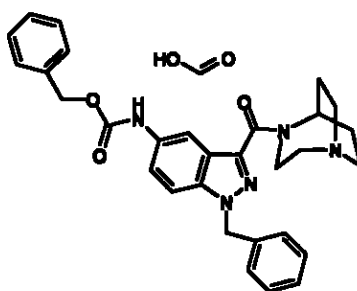
**Ejemplo 44:** Hidroformato de [3-(1,3-Diazabicyclo[3.2.2]non-3-Ilcarbonil)-1H-Indazol-5-Il]bencilcarbamato.



Se agregó cloroformato de bencilo (0,56 mmol) a una solución de la amina (0,4 mmol) en piridina (4 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 30%, el producto bis-acilado con un rendimiento de 10%, y el producto N-(1)-bencilado (Ejemplo 45) con un rendimiento de 5%.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8,35 (broad, 2 H), 7,60-7,30 (m, 7 H), 5,20 (s, 1 H), 4,60 (m, 2 H), 4,25 (m, 1 H), 3,70-3,40 (m, 6 H), 2,50-2,30 (m, 2 H), 2,30-2,10 (m, 2 H); LC/MS (EI)  $t_R$  3,74 min,  $m/z$  420( $M^+ + 1$ ).

Utilizando este procedimiento general se prepararon los siguientes compuestos:

**Ejemplo 45:** Hidroformato de [1-bencil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-Ilcarbonil)-1H-Indazol-5-Il]bencilcarbamato

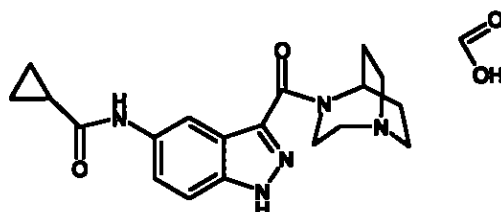


Se preparó mediante el procedimiento E con un rendimiento de 5 %. LC/MS (EI)  $t_R$  4,06 min,  $m/z$  510 ( $M^+ + 1$ ).

#### Procedimiento representativo F.

EL procedimiento F provee un método para el acoplamiento entre carboxamidas amino de bases bíclicas y cloruros de ácido para formar derivados amida.

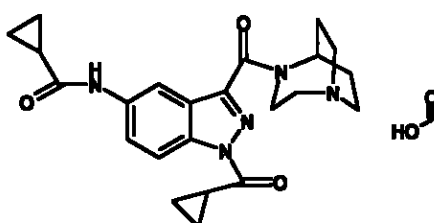
**Ejemplo 46:** Hidroformato de *N*-[1-(ciclopropilcarbonyl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-  
ilcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]ciclopropancarboxamida.



Se agregó cloruro de ciclopropancarbonylo (0,4 mmol) a una solución de 3-(2-  
azabicyclo[3.2.2]non-2-ilcarbonyl)-1*H*-indazol-5-amina (0,4 mol) en piridina (4 ml), y la mezcla de  
reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y el  
residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 50%,  
y el producto bis acilado con un rendimiento de 20%. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,31 (s, 1 H), 8,29 (s,  
1 H), 7,55 (s, 1 H), 4,50 (m, 2 H), 4,30 (m, 1 H), 3,70-3,50 (m, 6 H), 2,50-2,30 (m, 2 H), 2,30-  
2,10 (m, 2 H), 1,85 (m, 1 H), 0,97 (m, 2 H), 0,88 (m, 2 H); LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 2,41 min, *m/z* 354  
(*M*<sup>+</sup>+1).

Utilizando este procedimiento general se prepararon los siguientes compuestos:

**Ejemplo 47:** Hidroformato de *N*-[1-(ciclopropilcarbonyl)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-  
ilcarbonyl)-1*H*-indazol-5-yl]ciclopropancarboxamida.

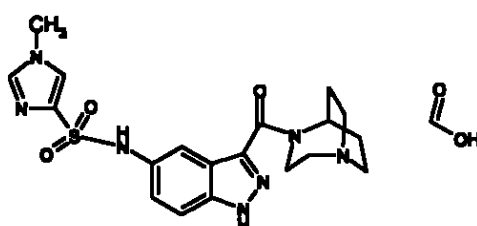


Se preparó mediante el procedimiento F con un rendimiento de 20 %. LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>*  
3,60 min, *m/z* 423 (*M*<sup>+</sup>+1).

**Procedimiento representativo G.**

El procedimiento G provee un método para el acoplamiento entre carboxamidas amino  
de bases bicíclicas y cloruros de sulfonilo para formar derivados sulfonamida.

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

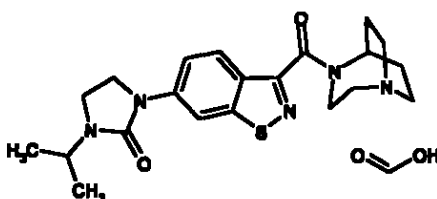


Se agregó cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo (0,4 mmol) a una solución de 3-(2-azabicyclo[3.2.2]non-2-ylcarbonyl)-1H-indazole-5-amina (0,4 mol) en piridina (4 ml), y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 50%. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,39 (s, 1 H), 7,85 (broad, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,28 (d, *J* = 9,0, 1 H), 7,27 (d, *J* = 9,0, 1 H), 4,50 (m, 2 H), 4,30 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,50-3,30 (m, 6 H), 2,50-2,30 (m, 2 H), 2,30-2,10 (m, 2 H); LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 1,72 min, *m/z* 431 (*M*<sup>+</sup>+1).

#### Procedimiento representativo H.

El procedimiento H provee un método para el acoplamiento entre carboxamidas de bases bicíclicas bromadas y ureas cíclicas monosustituidas para formar derivados urea.

**Ejemplo 49: Hidroformato de 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisotiazol-6-yl]-3-isopropilimidazolidin-2-ona**

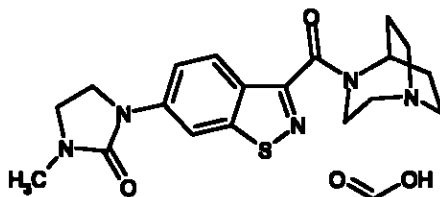


Una mezcla de tolueno (8 ml) y (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,2 mmol) se degasificó con nitrógeno por 4 minutos, luego se calentó a 80 °C hasta que el (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo se disolvió completamente. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó acetato de paladio (0,09 mmol). La mezcla se agitó hasta que el acetato de paladio se disolvió por completo. La solución amarilla resultante se agregó a una mezcla de 6-bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ylcarbonyl)-1,2-benzisotiazol (0,33 mmol), 1-isopropilimidazolidin-2-ona (0,5 mmol) y carbonato de cesio (0,39 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a radiación de microondas a 150 °C por 360 s. Los precipitados inorgánicos se retiraron mediante filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 75%. <sup>1</sup>H NMR

(CD<sub>3</sub>OD)  $\square$  8,17 (s, 1 H), 8,03-7,93 (m, 2 H), 4,30-4,05 (m, 2 H), 3,92 (t,  $J$  = 7,14, 2 H), 3,70 (t,  $J$  = 5,7, 2 H), 3,54 (t,  $J$  = 7,1, 2 H), 3,20-3,00 (m, 6 H), 1,22 (d,  $J$  = 6,78, 3 H); LC/MS (EI)  $t_R$  3,10 min,  $m/z$  415 ( $M^+$ +1).

Utilizando este procedimiento general se prepararon los siguientes compuestos:

5 **Ejemplo 50: Hidroformato de 1-[3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol-6-il]-3-metilimidazolidin-2-ona**

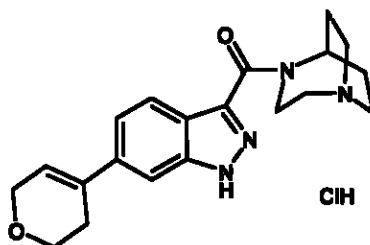


Se preparó mediante el procedimiento H con un rendimiento de 69 %. LC/MS (EI)  $t_R$  2,47 min,  $m/z$  386 ( $M^+$ +1).

10 **Procedimiento representativo I.**

El procedimiento I provee un método para el acoplamiento entre bases bicíclicas y ácidos carboxílicos para formar derivados carboxamida y la transformación de estos derivados en su sal de ácido clorhídrico.

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



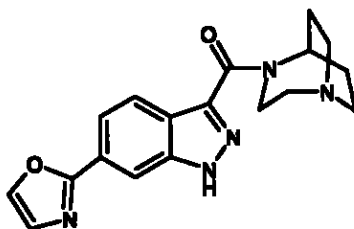
20 Se agregó *N,N*-Diisopropiletilamina (7,0 ml) a una solución de ácido 6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol-3-carboxílico (11,9 mmol) y 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano (10,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (80 ml) y tetrahidrofurano (60 ml). Luego de 15 minutos, se agregó hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (12,1 mmol), y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 36 h, y se concentró dando un fango color marrón. El residuo se diluyó con 9/1 diclorometano/metanol (100 ml) y se lavó con 2/1 bicarbonato de sodio saturado/agua (25 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con 9/1

diclorometano/metanol (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se trataron con gel de sílice (15 g) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía utilizando un gradiente de 50/50 a 0/100 acetato de etilo/(70/30/1) etilacetato/metanol/hidróxido de amonio).

- 5 La base libre se suspendió en etanol/acetato de etilo (4/1, 100 ml) y se calentó hasta el punto de ebullición. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó cloruro de acetilo (505 uL) por goteo, resultando en la formación inmediata de un precipitado. Luego de 1 h, los sólidos precipitados se recogieron, se secaron, y luego se recrystalizaron a partir de metanol en ebullición (60 ml). El producto luego se purificó mediante la suspensión del sólido en 10 95/5 etanol/agua, calentando la mezcla heterogénea a 100 °C, y dejando enfriar la suspensión a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron mediante filtración, se lavaron con etanol frío, y se secaron para dar el producto analíticamente puro con un rendimiento de 57%. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) □ 7,57 (d, *J* = 8,7, 1 H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,6, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 4,76 (m, 1 H), 4,14-4,05 (dos m, rotómeros, 4 H), 3,76 (t, *J* = 5,3, 2 H), 3,54-3,34 (dos m, rotómeros, 6 H), 15 2,31-1,92 (tres m, 6 H) ; LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 2,68 min, *m/z* 353 (*M*<sup>+</sup>+1).

Utilizando este procedimiento general se prepararon los siguientes compuestos:

**Ejemplo 52: Clorhidrato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-Indazol**



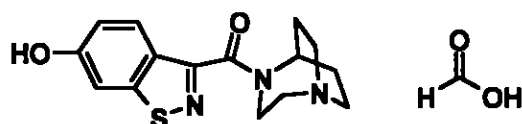
ClH

- 20 Se preparó mediante el procedimiento I con un rendimiento de 20 %. LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 2,53 min, *m/z* 338 (*M*<sup>+</sup>+1).

**Procedimiento representativo J**

Procedimiento J provee un método para la desmetilización de ariléteres para dar fenoles.

- 25 **Ejemplo 53: Hidroformato de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol-6-ol.**

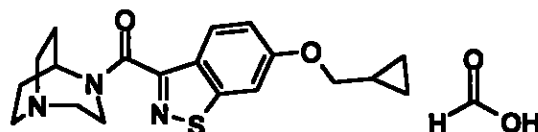


Se agregó una solución 1,0 M de tribromuro de boro en diclorometano (10 ml) a una suspensión de (1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-il)-(6-metoxibenzo[d]isotiazol-3-il)metanona (2,06 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). La suspensión se calentó a 50 °C por 16 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se fraguó con metanol (50 ml) y se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con metanol, y se cargó en una columna SCX. La columna se lavó con metanol (50 ml), amoníaco 2 M en metanol (60 ml) y el lavado de amoníaco se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía [1/1 a 0/1 acetato de etilo/(70/30/1 acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio)] seguida por HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 21%. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,35 (s, 1 H), 8,01 y 8,00 (two d, *J* = 8,9, 1 H), 7,37 (d, *J* = 1,9, 1 H), 7,05 y 7,04 (dos dd, *J* = 8,9, 2,2, 1 H), 4,99 (m, 1 H), 4,47 (m, 0,3 H), 4,25 (m, 0,7 H), 4,07 (m, 1,3 H), 3,84 (m, 0,3 H), 3,53-3,34 (m, 5 H), 2,45-2,27 (m, 2 H), 2,26-2,04 (m, 2 H); LC/MS (EI) *t<sub>R</sub>* 2,47 min, *m/z* 304 (*M*<sup>+</sup>+1).

#### Procedimiento representativo K

El procedimiento K provee un método para el acoplamiento entre fenoles y alcoholes para formar análogos éter.

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



Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (0,396 mmol) por goteo a una solución de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol-6-ol (0,359 mmol), ciclopropil carbinol (0,432 mmol), y trifenilfosfina (0,541 mmol) en tetrahidrofurano (2,2 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 16 h, y luego la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía utilizando un gradiente de 50/50 a 0/100 acetato de etilo/[(70/30/1) etilacetato/metanol/hidróxido de amonio]. El compuesto luego se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto con un rendimiento de 39%. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,06 y 8,05 (dos d, *J* = 9,0 ea, 1 H), 7,56 (d, *J* = 1,8, 1 H), 7,14 y 7,13 (dos dd, *J* = 8,7, 2,2 ea,

1 H), 5,00 (m, 0,79 H), 4,50 (m, 0,34 H), 4,25 (t,  $J = 5,6$ , 0,68 H), 4,09 (t,  $J = 5,6$ , 1,34 H), 3,95 (d,  $J = 6,9$ , 2 H), 3,63 (t,  $J = 5,7$ , 0,70 H), 3,62-3,36 (m, 5 H), 2,45-2,37 (m, 2 H), 2,26-2,02 (dos m, 2 H), 1,37-1,27 (m, 1 H), 0,69-0,62 (m, 2 H), 0,42-0,37 (m, 2H); LC/MS (EI)  $t_R$  3,91 min,  $m/z$  358 ( $M^+ + 1$ ).

5 Los siguientes compuestos no se pudieron preparar utilizando los procedimientos establecidos precedentemente. De todas maneras, se cree que estos compuestos se pueden preparar utilizando procedimientos de síntesis convencionales alternativos bien conocidos por un especialista en la materia.

10 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-*N*-(3-metoxibencil)-5-(((3-metoxibencil)amino)carbonil)amino)-1*H*-indazol-1-carboxamida y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-8-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

15 *N*,1-Dibutil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-amina y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo, o

*N*-Butil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-amina y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

#### **Ejemplo 55: Unión de [ $^3H$ ] MLA**

##### **Materiales:**

20 Cerebro de rata: Pel-Freez Biologicals, CAT N° 56004-2

Tableta de cóctel de inhibidor de proteasa: Roche, CAT N° 1697498

##### **Preparación de membranas:**

25 Se homogenizaron cerebros de rata en 20 volúmenes (p/v) de sacarosa helada 0,32 M con inhibidores de proteasa (una tableta por cada 50 ml) con un dispositivo politron por 10 segundos con el parámetro 11, luego se centrifugo 10 minutos a 1000 G y 4 °C. El sobrenadante se centrifugo nuevamente por 20 minutos a 20000 G y 4 °C. 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<sub>4</sub> 1 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, 0,1% (p/v) de BSA), y se almacenó la preparación de membrana a -80°C.

Para el ensayo de saturación, la mezcla de ensayo de 200 µl en amortiguador de unión contiene 200 µg de proteína de membrana, entre 0,2 y 44 nM de [<sup>3</sup>H] MLA. La unión no específica se definió usando MLA 1 µM. El ensayo de competición se realizó con [<sup>3</sup>H] MLA 2 nM y un rango deseado de compuestos. La mezcla de ensayo se incubó a 22°C por 2 horas, luego se cosechó con GF/B prehumedecido con filtro con 0,3% de PEI en amortiguador de unión, usando el cosechador Tomtec. El filtro se lavó tres veces con amortiguador de unión, y la radiactividad se contó con Trilux.

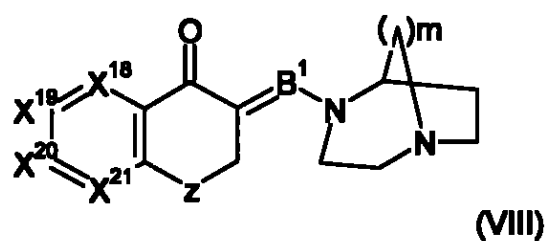
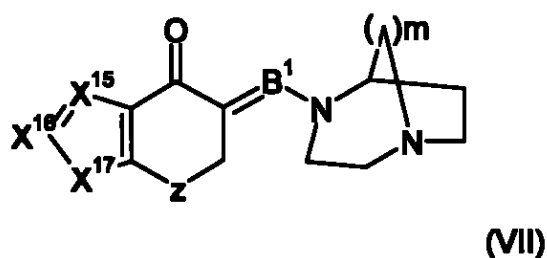
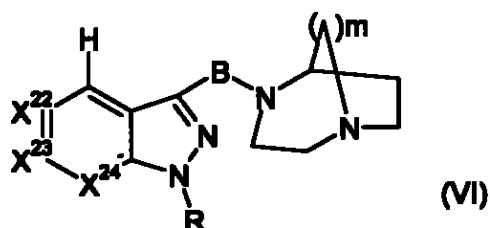
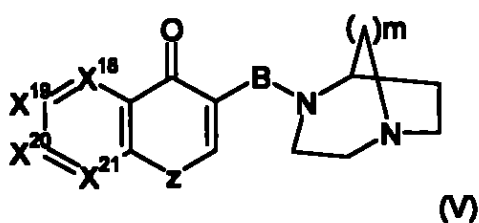
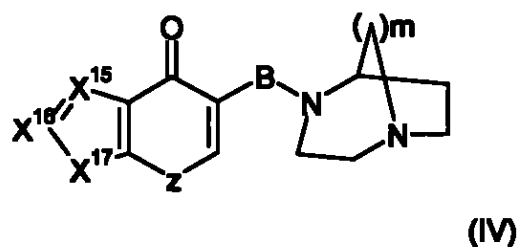
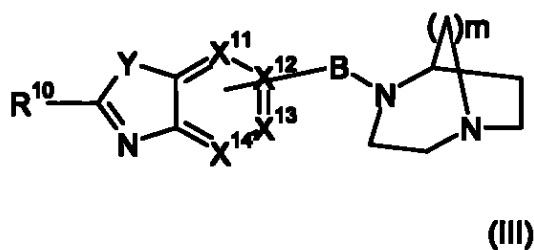
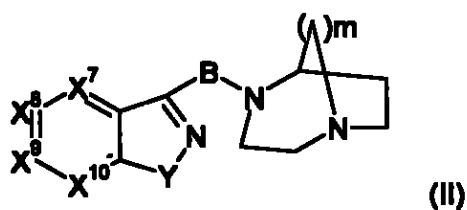
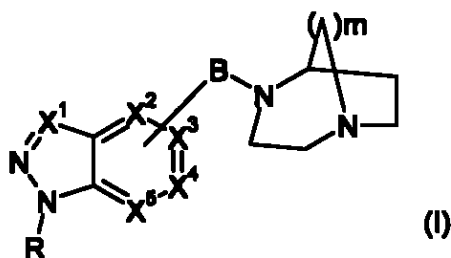
Las afinidades de unión para los compuestos preferidos de la invención comprendieron entre 5 nM y 21 µM, en especial entre 5 nM y 2,5 µM.

Los ejemplos precedentes se pueden repetir con éxito similar sustituyendo los reactivos y/o condiciones operativas de esta invención genérica o específicamente descritas por los que se utilizaron en dichos ejemplos precedentes.

En tanto la invención se ha ilustrado con respecto a la producción de compuestos particulares, el especialista en la técnica comprenderá fácilmente que es posible efectuar diversas variaciones y modificaciones de la invención sin apartarse del espíritu o alcance de la invención.

## REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto que se selecciona entre las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII y VIII:



donde

$X^1$  es CH o  $CR^1$ ;

$X^2$  a  $X^5$  son cada uno, en forma independiente, N, CH,  $CR^1$ , o C-, donde -C representa el punto de unión del grupo B, y donde a lo sumo uno de  $X^2$  a  $X^5$  es N, y uno de  $X^2$  a  $X^5$  es -C;

$X^7$  a  $X^{10}$  son cada uno, en forma independiente, N, CH, o  $CR^2$ , donde a lo sumo uno de  $X^7$  a  $X^{10}$  es N;

$X^{11}$  a  $X^{14}$  son cada uno, en forma independiente N, CH,  $CR^3$ , o C-, donde -C representa el punto de unión del grupo B, y donde a lo sumo uno de  $X^{11}$  a  $X^{14}$  es N, y uno de  $X^{11}$  a  $X^{14}$  es -C;

$X^{16}$  a  $X^{17}$  son cada uno, en forma independiente N, O, S, CH, o  $CR^4$ ;

$X^{18}$  a  $X^{21}$  son cada uno, en forma independiente N, CH, o  $CR^6$ , donde a lo sumo uno de  $X^{18}$  a  $X^{21}$  es N;

$X^{22}$  y  $X^{23}$  son cada uno, en forma independiente, CH o  $CR^{12}$ , donde al menos uno de  $X^{22}$  o  $X^{23}$  es  $CR^{12}$ ;

$X^{24}$  es opcionalmente CH o N;

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

$B^1$  es CH;

Y es O o S;

Z es O o  $NR^{11}$ ;

m es 1 o 2;

R es H, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono, cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono, o  $C_{1-8}$ alquil-Ar,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^8$  son cada uno, en forma independiente,

$C_{1-8}$ -alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{2-8}$ -alquenilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{2-8}$ -alquínilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ ,  $Si(R^6)_3$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{3-8}$ -cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo no sustituido,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{4-10}$ -cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo no sustituido,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los

mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

halógeno,

5 CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COOR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSOR<sup>7</sup>, OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

Ar,

Het, o

10 OR<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> es halógeno, OR<sup>16</sup>, CN, nitro, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono, cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, NH<sub>2</sub>, monoalquilamino de entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene en forma independiente de entre 1 y 4 átomos de carbono, Ar o Het;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno en forma independiente

H,

20 C<sub>1-6</sub>-alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

25 C<sub>3-6</sub>-alquienilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

30 C<sub>3-6</sub>-alquinilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

5 C<sub>4-10</sub>-cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

10

Ar, o  
Het;

15

R<sup>6</sup> es C<sub>1-6</sub>-alquilo;  
R<sup>6</sup> es H,

C<sub>1-6</sub>-alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

20

C<sub>3-8</sub>-alquenilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

C<sub>3-8</sub>-alquinilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

25

C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{4-8}$ -cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo no sustituido,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

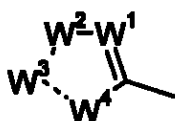
Ar, o

5 Het;

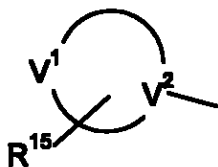
$R^{10}$  es H, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono, cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono, o cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono;

10  $R^{11}$  es H, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno,  $OR^{16}$ ,  $C_{3-8}$  cicloalquilo,  $NR^6R^7$ , Ar, o Het, cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , Ar, o Het, cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono, Ar o Het;

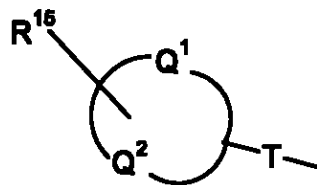
15  $R^{12}$  es  $C_{1-8}$ -alcoxi el cual se sustituye una o más veces con F, o se selecciona entre las Fórmulas IX-XI



(IX)



(X)



(XI)

20 donde la Fórmula IX representa un heterociclo insaturado de 5 miembros en el cual la unión entre  $W^2$  y  $W^3$  es una unión simple y la Fórmula X representa un heterociclo de 5-8 miembros el cual es saturado o parcialmente saturado y donde el anillo heterocíclico se puede unir con un puente por un grupo alquileo bivalente de entre 1 y 3 átomos de carbono, y Fórmula XI representa un heterociclo de 5-8 miembros el cual es saturado, parcialmente saturado, o insaturado y donde el anillo heterocíclico se puede unir con un puente por un grupo alquileo bivalente de entre 1 y 3 átomos de carbono;

25  $Q^1$  es O, S, N,  $NR^{13}$ , o  $SO_2$ ;  
 $Q^2$  es CH,  $CR^{14}$ ,  $CHR^{14}$ , O, S,  $SO_2$ , N, o  $NR^{13}$ ;  
T es O o  $NR^{10}$ ;

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

$W^1$  es N;

$W^2$  y  $W^3$  son cada uno, en forma independiente, O, S, N,  $NR^{13}$ , CH, o  $CR^1$ , en el cual la unión entre  $W^2$  y  $W^3$  es una unión simple y la unión entre  $W^3$  y  $W^4$  es una unión doble, o la unión entre  $W^2$  y  $W^3$  es una unión doble y la unión entre  $W^3$  y  $W^4$  es una unión simple;

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

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

$R^{13}$  es H,

$C_{1-8}$ -alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{3-8}$ -alquenilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{3-8}$ -alquinilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ ,  $Si(R^6)_3$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{3-8}$ -cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo no sustituido,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{4-10}$ -cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo no sustituido,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{16}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$SO_2R^6$ ,  $CONR^6R^7$ ,  $CSNR^6R^7$ ,  $COOR^6$ ,  $CSOR^6$ ,  $COR^7$ ,  $CSR^7$ ,

Ar, o

Het;

$R^{14}$  es H,

- C<sub>1-6</sub>-alquilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- 5 **C<sub>2-6</sub>-alquenilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- C<sub>2-6</sub>-alquinilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Si(R<sup>8</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- 10 **C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- C<sub>4-10</sub>-cicloalquilalquilo** el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los
- 15 **mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,**
- halógeno,**
- 20 **CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COOR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSOR<sup>7</sup>, OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,**
- Ar,**
- Het, o**
- 25 **OR<sup>6</sup>;**
- R<sup>16</sup> es H,**
- C<sub>1-6</sub>-alquilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-6</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

**C<sub>2-8</sub>-alquenilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

5 **C<sub>2-8</sub>-alquinilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

**C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

10 **C<sub>4-10</sub>-cicloalquilalquilo** el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

15 **C<sub>3-8</sub>-cicloalquiloxi** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

halógeno,

20 **oxo, tio, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COOR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSOR<sup>7</sup>, OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,**

Ar,

Het, o

25 **OR<sup>6</sup>;**

**R<sup>6</sup>** es H,

**C<sub>1-8</sub>-alquilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{3-8}$ -cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo no sustituido,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos, o

5  $C_{4-8}$ -cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^6$ ,  $SOR^6$ ,  $C_{3-8}$ -cicloalquilo no sustituido,  $SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos;

10  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son cada uno en forma independiente H, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono, cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono, o cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono;

$R^{19}$  es H o  $CONH-CH_2-Ar$ ;

15 Ar es un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con

alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,

alcoxi de entre 1 y 8 átomos de carbono,

halógeno,

amino,

20 ciano,

hidroxilo,

nitro,

alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono,

alcoxi halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono,

25 hidroxialquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,

hidroxialcoxi de entre 2 y 8 átomos de carbono,

alqueniloxi de entre 3 y 8 átomos de carbono,

monoalquilamino de entre 1 y 8 átomos de carbono,

30 dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono,

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | carboxi,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|    | alcoxicarbonilo,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|    | alquilaminocarbonilo,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|    | acilamido,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 5  | aciloxi,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|    | alquiltio de entre 1 y 8 átomos de carbono,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|    | alquilsulfinilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|    | alquilsulfonilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|    | sulfo,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 10 | sulfonilamino,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|    | Het,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|    | cicloalquilamino donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR <sup>9</sup> , CSR <sup>9</sup> , ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, |
| 15 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|    | ariloxi donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR <sup>9</sup> , CSR <sup>9</sup> , ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,                    |
| 20 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|    | ariltio donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR <sup>9</sup> , CSR <sup>9</sup> , ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,                    |
| 25 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|    | ariltio donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada                                                                                                                                  |
| 30 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>o</sup>, CSR<sup>o</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

5                   cicloalquilloxi donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>o</sup>, CSR<sup>o</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o

10                   combinaciones de los mismos; y

Het es un grupo heterocíclico, el cual es completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado, con 5 a 10 átomos de anillo en el cual al menos 1 átomo de anillo es un átomo de N, O o S, el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con

15                   alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,

alcoxi de entre 1 y 8 átomos de carbono,

halógeno,

amino,

ciano,

20                   hidroxilo,

nitro,

alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono,

alcoxi halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono,

hidroxialquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,

25                   hidroxialcoxi de entre 2 y 8 átomos de carbono,

alqueniloxi de entre 3 y 8 átomos de carbono,

monoalquilamino de entre 1 y 8 átomos de carbono,

dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono,

30                   carboxi,

- alcoxicarbonilo,
- alquilaminocarbonilo,
- acilamido (por ejemplo, acetamido),
- aciloxi (por ejemplo, acetoxi),
- 5 alquiltio de entre 1 y 8 átomos de carbono,
- alquilsulfinilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,
- alquilsulfonilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,
- sulfo,
- oxo,
- 10 sulfonilamino,
- cicloalquilamino donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>6</sup>, CSR<sup>6</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
- 15
- arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>6</sup>, CSR<sup>6</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
- 20
- grupo arilo-alquileo donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y la porción alquileo contiene entre 1 y 4 átomos de carbono y es insustituida o se sustituye una o más veces con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones
- 25

alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>o</sup>, CSR<sup>o</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

ariloxi donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>o</sup>, CSR<sup>o</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

arilitio donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>o</sup>, CSR<sup>o</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

cicloalquiloxi donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>o</sup>, CSR<sup>o</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

grupo heterocíclico, el cual es completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado, con 5 a 10 átomos de anillo en el cual al menos 1 átomo de anillo es un átomo de N, O o S, el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen

cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o combinaciones de los mismos; y

sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de  
5 Fórmula I.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de  
Fórmula II.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de  
Fórmula III.

10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de  
Fórmula IV.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de  
Fórmula V.

15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de  
Fórmula VI.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de  
Fórmula VII.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de  
Fórmula VIII.

20 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R en Fórmulas I y VI es  
H.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se  
selecciona entre las Fórmulas I-VI en donde

R es H, y

25 Het es un grupo heterocíclico, el cual es completamente saturado, parcialmente saturado o  
completamente insaturado, con 5 a 10 átomos de anillo en el cual al menos 1 átomo de  
anillo es un átomo de N, O o S, el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con

alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,

alcoxi de entre 1 y 8 átomos de carbono,

30 halógeno,

amino,

ciano,

hidroxilo,

nitro,

5 alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono,

alcoxi halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono,

hidroxialquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,

hidroxialcoxi de entre 2 y 8 átomos de carbono,

alquienilo de entre 3 y 8 átomos de carbono,

10 monoalquilamino de entre 1 y 8 átomos de carbono,

dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono,

carboxi,

alcoxicarbonilo,

15 alquilaminocarbonilo,

acilamido,

aciloxi,

alquiltio de entre 1 y 8 átomos de carbono,

alquilsulfinilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,

20 alquilsulfonilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,

sulfo,

sulfonilamino,

cicloalquilamino donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,

25 alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

30 ariilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono el cual se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y

8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>®</sup>, CSR<sup>®</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

5 grupo arilo-alquileo donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y la porción alquileo contiene entre 1 y 4 átomos de carbono y es insustituída o se sustituye una o más veces con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono,  
10 dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>®</sup>, CSR<sup>®</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

ariloxi donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono,  
15 amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>®</sup>, CSR<sup>®</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

arilitio donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono,  
20 amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>®</sup>, CSR<sup>®</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

cicloalquilloxi donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono,  
25 amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>®</sup>, CSR<sup>®</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

grupo heterocíclico, el cual es completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado, con 5 a 10 átomos de anillo en el cual al menos 1 átomo de anillo es un átomo de N, O o S, el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>6</sup>, CSR<sup>6</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o combinaciones de los mismos;

y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona entre las Fórmulas I-V, donde

R es H, y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno, en forma independiente

C<sub>1-8</sub>-alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

C<sub>2-8</sub>-alquenilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

C<sub>2-8</sub>-alquinilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

C<sub>4-10</sub>-cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la

porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , SH,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , SH,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo no sustituido,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

halógeno,

CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{SR}^6$ ,  $\text{SOR}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{CSNR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{COOR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{COR}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CSR}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CSNR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{COOR}^7$ ,  $\text{NR}^6\text{CSOR}^7$ ,  $\text{OCONR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{OCSNR}^6\text{R}^7$ ,

Ar,

Het, o

$\text{OR}^6$ ;

$\text{R}^3$  es halógeno, OH, CN, nitro, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono, cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de entre 3 y 7 átomos de carbono, cicloalquilalcoxi de entre 4 y 7 átomos de carbono, alcoxi halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi de entre 2 y 4 átomos de carbono,  $\text{NH}_2$ , monoalquilamino de entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene en forma independiente de entre 1 y 4 átomos de carbono, Ar o Het;

$\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  son cada uno en forma independiente

H,

$\text{C}_{1-6}$ -alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono,  $\text{C}_{3-8}$ -cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

- C<sub>2-8</sub>-alquenilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- 5 **C<sub>2-8</sub>-alquinilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- 10 **C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- 15 **C<sub>4-10</sub>-cicloalquilalquilo** el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la
- 20 **porción alquilo** una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- 25 **Ar, o**

**Het;**

**R<sup>6</sup>** es H,

**C<sub>1-8</sub>-alquilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

**C<sub>2-6</sub>-alquenilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, SH, SR<sup>13</sup>, SOR<sup>13</sup>,

**C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo**, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

**C<sub>2-6</sub>-alquinilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I,

5 **CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,**

**C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>,

**C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,**

10 **C<sub>4-8</sub>-cicloalquilalquilo** el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>,

**SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,**

15 **Ar, o**

**Het; y**

**R<sup>11</sup> es H,**

**alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub> cicloalquilo,**

20 **NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, o Het,**

**cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, o Het,**

**Ar, o**

25 **Het.**

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona entre las Fórmulas I, II, IV y V, y al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es C<sub>1-6</sub>-alquilo el cual se sustituye al menos una vez con OR<sup>16</sup>, C<sub>2-6</sub>-alquenilo el cual se sustituye al menos una vez con OR<sup>16</sup>, C<sub>2-6</sub>-alquinilo el cual se sustituye al menos una vez con OR<sup>16</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo el

cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ , o  $C_{4-10}$ -cicloalquilalquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ , y  $R^{16}$  es distinto de H o  $C_{1-4}$ -alquilo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de Fórmula III,  $R^3$  es  $OR^{16}$ , y  $R^{16}$  es distinto de H,  $C_{1-4}$ -alquilo,  $C_{1-4}$ -alquilo halogenado,  $C_{3-7}$ -cicloalquilo o  $C_{4-8}$ -cicloalquilalquilo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona entre las Fórmulas I, II, IV y V, y al menos uno de  $R^6$  y  $R^7$  es  $C_{1-6}$ -alquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ ,  $C_{2-6}$ -alquenilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ ,  $C_{2-6}$ -alquinilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ ,  $C_{3-6}$ -cicloalquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ , o  $C_{4-10}$ -cicloalquilalquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ , y  $R^{16}$  es distinto de H o  $C_{1-4}$ -alquilo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona entre las Fórmulas I, II, IV y V, y al menos un  $R^9$  es  $C_{1-6}$ -alquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ ,  $C_{2-6}$ -alquenilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ ,  $C_{2-6}$ -alquinilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ ,  $C_{3-6}$ -cicloalquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ , o  $C_{4-10}$ -cicloalquilalquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ , y  $R^{16}$  es distinto de H o  $C_{1-4}$ -alquilo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de Fórmula IV, Z es  $NR^{11}$ ,  $R^{11}$  es  $C_{1-4}$ -alquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$  o  $C_{3-7}$ -cicloalquilo el cual se sustituye al menos una vez con  $OR^{16}$ , y  $R^{16}$  es distinto de H o  $C_{1-4}$ -alquilo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$ , y  $R^{16}$  son cada uno, en forma independiente, halógeno, nitro,  $NR^6R^7$ , amino, alquilamino, dialquilamino, fenilo no sustituido o sustituido,  $NR^6CONR^6R^7$ , hidroxilo, alcoxi, alcoxi halogenado, o alquilsulfonamida;

$R^3$  es halógeno, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxilo, alcoxi, o alcoxi halogenado; y

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$ , y  $R^{11}$  son cada uno, en forma independiente, fenilo no sustituido o sustituido.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Ar es en cada caso fenilo, naftilo o bifenilo, el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, nitro, metilendioxi, etilendioxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, hidroxialcoxi, carboxi, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, alquiltio, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, fenoxi, o aciloxi.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Het es en cada caso tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, oxoazolinilo, isoxazolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, benzopirano, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo o naftiridinilo, el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, arilo, alquilo, hidroxi, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, o dialquilamino.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Het es en cada caso 2-quinolinilo, 1,3-benzodioxilo, 2-tienilo, 2-benzofurano, 2-benzotiofenilo, 3-tienilo, 2,3-dihidro-5-benzofurano, 4-indolilo, 4-piridilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 3-indolilo, 2-pirrolilo, benzopiran-6-ilo, 5-indolilo, 1,5-benzoxepin-8-ilo, 3-piridilo, 6-coumarinilo, 5-benzofurano, 2-isoimidazol-4-ilo, 3-pirazolilo, 3-carbazolilo, 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, 1-imidazolilo, o 2-imidazolilo, el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, arilo, alquilo, hidroxi, alcoxi, ciano, trifluorometilo, nitro, oxo, amino, alquilamino, o dialquilamino.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde los grupos heterocíclicos de Fórmulas IX-XI se seleccionan entre tiazolilo, tiazolilo sustituido, tiazolilamino, tiazolilamino sustituido, oxazolilo, oxazolilo sustituido, imidazolilo, imidazolilo sustituido, pirano, pirano sustituido, piperidinilo, piperidinilo sustituido, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido, pirrolidinilo, y pirrolidinilo sustituido.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, donde los grupos heterocíclicos de Fórmulas IX-XI se seleccionan entre 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3-imidazol-2-ilo, 5-metil-1,3-oxazol-2-ilo, 4-metil-1,3-oxazol-2-ilo, piran-4-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, y 1,3-tiazol-2-ilamino.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona entre las Fórmulas II y VI, y B es C=O.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de Fórmula V, y B es CH<sub>2</sub> o C=O.

26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona entre las Fórmulas IV y V, y Z es O o NH.

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de Fórmula II y Y es S.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde m es 2.

29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>12</sup> es de Fórmula IX, y es oxazolilo, tiazolilo, 4-metiltiazolilo, o 5-metiltiazolilo.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>12</sup> es de Fórmula X y es tetrahidropirano y dihidropirano.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>12</sup> es de Fórmula X y es 3-metil-imidazolidin-2-ona o 3-isopropil-imidazolidin-2-ona.

32. un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>12</sup> es alcoxi halogenado.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>2</sup> es OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, etoxi, ciclopropilmetoxi, o ciclopropilo.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>8</sup> es OCH<sub>3</sub>.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto es de Fórmula VI.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto no es: 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-N-(3-metoxibencil)-5-(((3-metoxibencil)amino)carbonil)amino)-1H-indazol-1-carboxamida y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-il-metil)-8-(metoxi)-4H-cromen-4-ona y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

N,1-Dibutil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-5-amina y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo, o

N-Butil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1H-indazol-5-amina y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36, donde dicho compuesto no es:

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-4*H*-cromen-4-ona y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

5 5-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

6-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,3-benzotiazol y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

10 6-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxiquinolin-4(1*H*)-ona y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-metoxiquinolin-4(1*H*)-ona y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo,

15 N,N,1-Tributil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol-5-amina y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo, y

5-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol y sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

20 38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona entre:

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

25 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

30 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

5      Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-benzisotiazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-benzisotiazol,

Hidroformato de 4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol, y

10     4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol; y

sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

39.    Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona entre:

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-4*H*-cromen-4-ona,

15     3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-4*H*-cromen-4-ona,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol, y

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol; y

sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

20     40.    Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se selecciona entre:

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisoxazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisoxazol,

Clorhidrato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

25     3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

30     3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-benzisotiazol,

5 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-benzisotiazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol,

10 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetil)-5-(metoxi)-4H-cromen-4-ona,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetil)-6-(metoxi)-4H-cromen-4-ona

15 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetil)-6-(metoxi)-4H-cromen-4-ona,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetil)-7-(metoxi)-4H-cromen-4-ona,

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

Hidroformato de 6-Ciclopropil-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

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

20 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol,  
y

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1H-indazol; y

sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto se

25 selecciona entre:

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(metoxi)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(metoxi)-1,2-benzisotiazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetil)-5-(metoxi)-4H-cromen-4-ona,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetil)-7-(metoxi)-4H-cromen-4-ona,

30 Hidroformato de 6-Bromo-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,

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

Hidroformato de 1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol-6-il]-3-isopropilimidazolidin-2-ona,

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

5 Hidroformato de 1-[3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol-6-il]-3-metilimidazolidin-2-ona,

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

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol,

10 Clorhidrato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1H-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(difluorometoxi)-1H-indazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(difluorometoxi)-1H-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(difluorometoxi)-1H-indazol,

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(difluorometoxi)-1H-indazol,

15 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1H-indazol

3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-1H-indazol,

Clorhidrato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-indazol,

Hidroformato de (3E)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-6-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona,

(3E)-3-(1,4-diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-6-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona,

Hidroformato de (3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-5-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona,

(3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-5-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona,

25 Hidroformato de (3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-7-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona, y

(3E)-3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilmetilen)-7-metoxi-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona;

y sales aceptables para uso farmacéutico de los mismos.

42. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con

30 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

43. Un método para activar/estimular selectivamente receptores  $\alpha$ -7 nicotínicos en un paciente, donde dicha activación/estimulación tiene un efecto terapéutico, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

5 44. Un método para tratar un paciente que sufre de una enfermedad psicótica, una enfermedad neurogenerativa que involucra una disfunción del sistema colinérgico y/o un trastorno de la memoria y/o deficiencia cognitiva, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

10 45. Un método de acuerdo con la reivindicación 44, donde dicho paciente está afectado por esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, depresión maníaca, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, mal de Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, trastornos de la memoria, pérdida de la memoria, déficit cognitivo, déficit atencional y/o trastorno de déficit atencional con hiperactividad.

15 46. Un método para tratar un paciente que sufre de demencia y/u otra afección con pérdida de memoria, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

20 47. Un método para tratar un paciente que sufre de trastornos de la memoria debidos a un déficit cognitivo leve ocasionado por la edad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, mal de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismo de cráneo, accidente cerebrovascular, hipoxia por CNS, senilidad cerebral, demencia por multiinfarto, HIV y/o enfermedades cardiovasculares que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

25 48. Un método para tratar y/o prevenir la demencia en un paciente afectado por la enfermedad de Alzheimer's que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz como terapia de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41 para inhibir la unión de un péptido beta amiloide con receptores nACh.

49. Un método para tratar un paciente de abstinencia alcohólica o tratar un paciente bajo terapia anti-intoxicación que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

50. Un método para tratar un paciente para suministrar neuroprotección contra daños relacionados con accidentes cerebrovasculares e isquemia y excitotoxicidad inducida por glutamato, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

51. Un método para tratar un paciente que sufre de adicción a la nicotina, dolor, *jetlag*, obesidad y/o diabetes, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

52. Un método para inducir el abandono del hábito de fumar en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

53. Un método para tratar un paciente que sufre de deficiencia cognitiva leve (MCI), demencia vascular (VaD), declinación cognitiva asociada con la edad (AACD), amnesia asociada con la cirugía a corazón abierto, ataque cardíaco, anestesia general, deficiencias de memoria ocasionadas por la exposición a agentes anestésicos, privación del sueño inducida por deficiencias cognitivas, síndrome de fatiga crónica, narcolepsia, demencia relacionada con el SIDA, deficiencia cognitiva relacionada con la epilepsia, síndrome de Down, demencia relacionada con el alcoholismo, deficiencias de la memoria inducidas por drogas/substancias, demencia pugilística (síndrome del boxeador) o demencia animal que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

54. Un método para tratar la pérdida de memoria que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

55. Un método for tratar un paciente que sufre de fallas de memoria que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

56. Un método de acuerdo con la reivindicación 55, donde dicha falla en la memoria se debe a la actividad disminuida del receptor nicotínico de acetilcolina.

57. Un método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección resultante de una disfunción en la transmisión del receptor nicotínico de acetilcolina en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

5 58. Un método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o afección resultante de un defecto o mal funcionamiento de los receptores nicotínicos de acetilcolina en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

10 59. Un método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición resultante de la supresión de la transmisión del receptor nicotínico de acetilcolina en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

15 60. Un método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición resultante de la pérdida de la simapsis colinérgica en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

61. Un método para proteger las neuronas en un paciente de neurotoxicidad inducida por la activación de los receptores  $\alpha 7$ nACh que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

20 62. Un método para el tratamiento o profilaxis de un trastorno neurodegenerativo para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno degenerativo que inhibe la unión de los péptidos A $\beta$  a los receptores  $\alpha 7$ nACh en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

25 63. Un método para el tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad inflamatoria, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41.

64. Un método de acuerdo con la reivindicación 63, donde dicha enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide, diabetes o sepsis.

65. Un método para activar/estimular selectivamente los receptores  $\alpha$ -7 nicotínicos en un paciente donde dicha activación/estimulación tiene un efecto terapéutico, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre:

- 5 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisotiazol,  
Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,
- 10 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,  
Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-oxazol-2-il)-1*H*-indazol,  
Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,
- 15 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,  
Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,
- 20 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1*H*-indazol,  
Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-benzisotiazol,  
3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-metoxi-1,2-benzisotiazol,  
Hidroformato de 4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol, y  
4-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1*H*-indazol; y
- 25 sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

66. Un método para activar/estimular selectivamente los receptores  $\alpha$ -7 nicotínicos en un paciente donde dicha activación/estimulación tiene un efecto terapéutico, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre:

- 30 Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicyclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisoxazol,

3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-1,2-benzisoxazol,

Clorhidrato de 3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,

3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,

3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(etoxi)-1,2-benzisotiazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,

3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-indazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-6-(trifluorometoxi)-1,2-benzisotiazol,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-7-(metoxi)-1,2-benzisotiazol,

3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-il-metil)-5-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,

3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-il-metil)-6-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,

3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-il-metil)-7-(metoxi)-4*H*-cromen-4-ona,

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

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

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

Hidroformato de 3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol  
y

3-(1,4-Diazabicciclo[3.2.2]non-4-ilcarbonil)-5-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)-1*H*-indazol; y

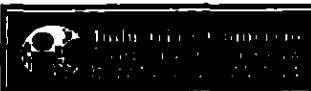
sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

67. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 43 a 66, donde dicho paciente es un humano.

**1H-INDAZOLES, BENZOTIAZOLES, 1,2-BENZOISOXAZOLES, 1,2-BENZOISOTIAZOLES Y  
CROMONAS Y PREPARACIÓN Y USOS DE LOS MISMOS**

**RESUMEN**

La presente invención se relaciona en general con ligandos para los receptores  
5 nicotínicos de acetilcolina (nAChR), activación de los nAChR y tratamiento de los estados de  
enfermedad asociados con receptores nicotínicos de acetilcolina defectuosos o de mal  
funcionamiento, en especial en el cerebro. Además, esta invención se relaciona con  
compuestos novedosos (indazoles y benzotiazoles), que actúan como ligandos para el subtipo  
nAChR de  $\alpha 7$ , con métodos para preparar dichos compuestos, con composiciones que  
10 contienen dichos compuestos y con métodos de uso de los mismos.



FORMATO DE DIGITALIZACION  
RELACION DE ANEXOS



271

|               |                            |                |             |
|---------------|----------------------------|----------------|-------------|
| Expediente No |                            | 06122962       | No de Folia |
| Item          |                            | 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 | X              |             |
| 10            | OTROS:                     | 1              | ✓           |

Observaciones:

un sobre q contiene  
un Disquete

272

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

## REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

|                                                                                     | USUARIO | RADICADOR |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
| <b>PATENTE DE INVENCION ( X ) MODELO DE UTILIDAD ( )</b>                            | ( X )   | ( )       |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente                         | ( X )   | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | ( X )   | ( )       |
| - Descripción de la invención                                                       | ( X )   | ( )       |
| - Dibujos de ser estos pertinentes                                                  | ( )     | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     | ( X )   | ( )       |

**COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( X )**

### DISEÑO INDUSTRIAL ( )

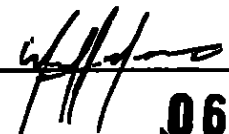
|                                                                                                             |     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño 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 ( )**

### EZQUEMA DE TRAZADO ( )

|                                                                                     |     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| - 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 del Esquema de Trazado                                     | ( ) | ( ) |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     | ( ) | ( ) |

**COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )**

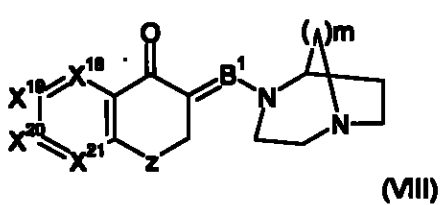
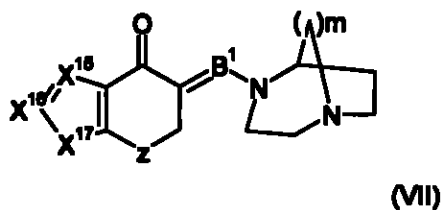
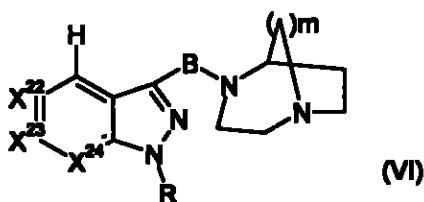
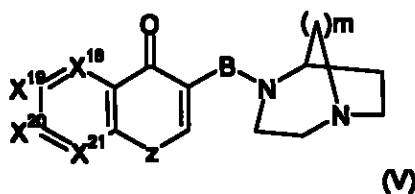
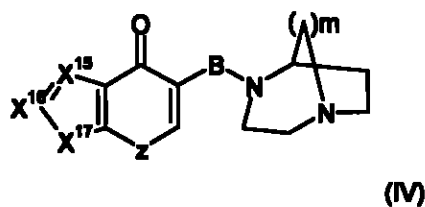
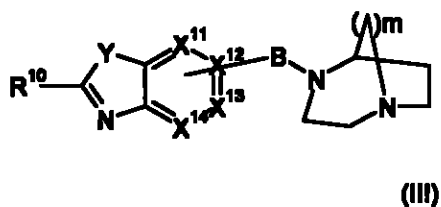
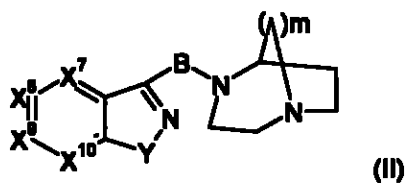
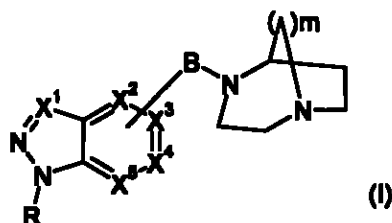
Firma responsable: 

Fecha: 06 DIC. 2008

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA                                                                                                                                                                                            |  | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br><b>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT</b>                                                                                                                   |  | 273 |
| (21) N° de solicitud:<br><br>22) Fecha de solicitud:<br><br>(30) Prioridad    (31) N° Prioridad    32) Fecha    (33) País<br>60/568.696                    07/05/2004                    US<br>60/574.712                    27/05/2004                    US<br>60/626.469                    10/11/2004                    US |  | (51) Int. Cl.:<br><br>(71) Solicitante(s) <b>MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION</b><br><br>(72) Inventor(es) <b>WENGE XIE, BRIAN HERBERT, RICHARD A. SCHUMACHER, JIANGUO MA, TRUC MINH NGUYEN, CARLA MARIA GAUSS, ASHOK TEHIM</b><br><br>(74) Apoderado: <b>DRA. MARGARITA CASTELLANOS A.</b> |  |     |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional:<br>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud:    06/05/2005<br>N° de solicitud PCT/US2005/015937                                                                                                                              |  | (87) Publicación Internacional<br>Fecha:                    24/11/2005<br>N° publicación:        WO 2005/111038                                                                                                                                                                               |  |     |
| (54) Título: <b>1H-INDAZOLES, BENZOTIAZOLES, 1,2-BENZOISOXAZOLES, 1,2-BENZOISOTIAZOLES Y CROMONAS Y PREPARACION Y USOS DE LOS MISMOS</b>                                                                                                                                                                                        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |     |

**Reivindicación(es):**

Un compuesto que se selecciona entre las Fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII y VIII:



donde

 $X^1$  es CH o CR<sup>1</sup>;

 $X^2$  a  $X^5$  son cada uno, en forma independiente, N, CH, CR<sup>1</sup>, o C-, donde -C- representa el punto de unión del grupo B, y donde a lo sumo uno de  $X^2$  a  $X^5$  es N, y uno de  $X^2$  a  $X^5$  es -C;

 $X^7$  a  $X^{10}$  son cada uno, en forma independiente, N, CH, o CR<sup>2</sup>, donde a lo sumo uno de  $X^7$  a  $X^{10}$  es N;

 $X^{11}$  a  $X^{14}$  son cada uno, en forma independiente, N, CH, CR<sup>3</sup>, o C-, donde -C- representa el punto de unión del grupo B, y donde a lo sumo uno de  $X^{11}$  a  $X^{14}$  es N, y uno de  $X^{11}$  a  $X^{14}$  es -C;

 $X^{15}$  a  $X^{17}$  son cada uno, en forma independiente, N, O, S, CH, o CR<sup>4</sup>;

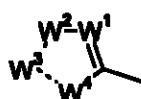
 $X^{18}$  a  $X^{21}$  son cada uno, en forma independiente, N, CH, o CR<sup>5</sup>, donde a lo sumo uno de  $X^{18}$  a  $X^{21}$  es N;

381  
274

- $X^{22}$  y  $X^{23}$  son cada uno, en forma independiente, CH o  $CR^{12}$ , donde al menos uno de  $X^{22}$  o  $X^{23}$  es  $CR^{12}$ ;  
 $X^{24}$  es opcionalmente CH o N;  
B es  $CH_2$ , C=O, o C=S;  
B<sup>1</sup> es CH;  
Y es O o S;  
Z es O o  $NR^{11}$ ;  
m es 1 o 2;  
R es H, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono, cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono, o  $C_1$ -alquil-Ar,  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno, en forma independiente,  
C<sub>1-8</sub>-alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6R7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6R7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
C<sub>2-8</sub>-alquenilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6R7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6R7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
C<sub>2-8</sub>-alquinilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6R7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6R7</sup>, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6R7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6R7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
C<sub>4-10</sub>-cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6R7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6R7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6R7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6R7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
halógeno,  
CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6R7</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6R7</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>6R7</sup>, CSNR<sup>6R7</sup>, COOR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>6R7</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>6R7</sup>, NR<sup>6</sup>COOR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSOR<sup>7</sup>, OCONR<sup>6R7</sup>, OCSNR<sup>6R7</sup>,  
Ar,  
Het, o  
OR<sup>6</sup>;  
R<sup>3</sup> es halógeno, OR<sup>16</sup>, CN, nitró, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono, cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, NH<sub>2</sub>, monoalquilamino de entre 1 y 4 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene en forma independiente de entre 1 y 4 átomos de carbono, Ar o Het;  
R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno en forma independiente  
H,  
C<sub>1-8</sub>-alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
C<sub>3-8</sub>-alquenilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
C<sub>3-8</sub>-alquinilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
C<sub>4-10</sub>-cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, monoalquilamino de entre 1 y 6 átomos de carbono, dialquilamino donde cada grupo alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
Ar, o  
Het;  
R<sup>8</sup> es C<sub>1-8</sub>-alquilo;  
R<sup>9</sup> es H,  
C<sub>1-8</sub>-alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6R7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6R7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
C<sub>3-8</sub>-alquenilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6R7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6R7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
C<sub>3-8</sub>-alquinilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6R7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6R7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6R7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6R7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
C<sub>4-8</sub>-cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6R7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6R7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,  
Ar, o  
Het;  
R<sup>10</sup> es H, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono, cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono, o cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono;  
R<sup>11</sup> es H, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, OR<sup>16</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, NR<sup>6R7</sup>, Ar, o Het, cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono el cual es no sustituido o

sustituido una o más veces con halógeno,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , Ar, o Het, cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono, Ar o Het;

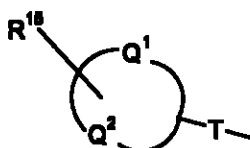
$R^{12}$  es  $C_{1-8}$ -alcoxi el cual se sustituye una o más veces con F, o se selecciona entre las Fórmulas IX-XI



(IX)



(X)



(XI)

donde la Fórmula IX representa un heterociclo insaturado de 5 miembros en el cual la unión entre  $W^2$  y  $W^3$  es una unión simple y la Fórmula X representa un heterociclo de 5-8 miembros el cual es saturado o parcialmente saturado y donde el anillo heterocíclico se puede unir con un puente por un grupo alqueno bivalente de entre 1 y 3 átomos de carbono, y Fórmula XI representa un heterociclo de 5-8 miembros el cual es saturado, parcialmente saturado, o insaturado y donde el anillo heterocíclico se puede unir con un puente por un grupo alqueno bivalente de entre 1 y 3 átomos de carbono;

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

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

T es O o  $NR^{10}$ ;

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

$W^1$  es N;

$W^2$  y  $W^3$  son cada uno, en forma independiente, O, S, N,  $NR^{13}$ , CH, o  $CR^1$ , en el cual la unión entre  $W^2$  y  $W^3$  es una unión simple y la unión entre  $W^3$  y  $W^4$  es una unión doble, o la unión entre  $W^2$  y  $W^3$  es una unión doble y la unión entre  $W^3$  y  $W^4$  es una unión simple;

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

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

$R^{13}$  es H,

$C_{1-8}$ -alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{3-8}$ -alqueno el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{3-8}$ -alquínilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ ,  $Si(R^9)_3$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{3-8}$ -cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{4-10}$ -cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$SO_2R^8$ ,  $CONR^6R^7$ ,  $CSNR^6R^7$ ,  $COOR^8$ ,  $CSOR^8$ ,  $COR^7$ ,  $CSR^7$ ,

Ar, o

Het;

$R^{14}$  es H,

$C_{1-8}$ -alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{2-8}$ -alqueno el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{2-8}$ -alquínilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ ,  $Si(R^9)_3$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{3-8}$ -cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{4-10}$ -cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$SO_2R^8$ ,  $CONR^6R^7$ ,  $CSNR^6R^7$ ,  $COOR^8$ ,  $CSOR^8$ ,  $COR^7$ ,  $CSR^7$ ,

halógeno,

CN,  $NO_2$ ,  $NR^6R^7$ ,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ ,  $NR^6SO_2R^7$ ,  $CONR^6R^7$ ,  $CSNR^6R^7$ ,  $COOR^8$ ,  $NR^6COR^7$ ,  $NR^6CSR^7$ ,

$NR^6CONR^6R^7$ ,  $NR^6CSNR^6R^7$ ,  $NR^6COOR^7$ ,  $NR^6CSOR^7$ ,  $OCONR^6R^7$ ,  $OCSNR^6R^7$ ,

Ar,

Het, o

$OR^{15}$ ;

$R^{15}$  es H,

$C_{1-8}$ -alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{2-8}$ -alqueno el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{2-8}$ -alquínilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ ,  $Si(R^9)_3$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

$C_{3-8}$ -cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN,  $OR^{15}$ ,  $NR^6R^7$ , SH,  $SR^8$ ,  $SOR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$ , Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

- C<sub>4-10</sub>-cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido en la porción cicloalquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, y/o sustituido en la porción alquilo una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
- C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OR<sup>16</sup>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, halógeno, oxo, tio, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, COOR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>COOR<sup>7</sup>, NR<sup>6</sup>CSOR<sup>7</sup>, OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, OCSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o OR<sup>6</sup>; es H,
- R<sup>16</sup> C<sub>1-8</sub>-alquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos, o C<sub>4-8</sub>-cicloalquilalquilo el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, SH, SR<sup>6</sup>, SOR<sup>6</sup>, C<sub>3-8</sub>-cicloalquilo no sustituido, SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, Ar, Het, o combinaciones de los mismos;
- R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son cada uno en forma independiente H, alquilo de entre 1 y 4 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 4 átomos de carbono, cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono, o cicloalquilalquilo de entre 4 y 7 átomos de carbono;
- R<sup>19</sup> es H o CONH-CH<sub>2</sub>-Ar;
- Ar es un grupo arilo de 6 a 10 átomos de carbono el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 8 átomos de carbono, halógeno, amino, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, hidroxialcoxi de entre 2 y 8 átomos de carbono, alquenilo de entre 3 y 8 átomos de carbono, monoalquilamino de entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, acilamido, aciloxi, alquilito de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, sulfido, sulfonilamino, Het, cicloalquilamino donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>6</sup>, CSR<sup>6</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, ariloxi donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>6</sup>, CSR<sup>6</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, arilito donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>6</sup>, CSR<sup>6</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, cicloalquiloxi donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>6</sup>, CSR<sup>6</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o combinaciones de los mismos; y

Het

es un grupo heterocíclico, el cual es completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado, con 5 a 10 átomos de anillo en el cual al menos 1 átomo de anillo es un átomo de N, O o S, el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con

alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
alcoxi de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
halógeno,  
amino,  
ciano,  
hidroxilo,  
nitro,  
alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
alcoxi halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
hidroxialquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
hidroxialcoxi de entre 2 y 8 átomos de carbono,  
alquénilo de entre 3 y 8 átomos de carbono,  
monoalquilamino de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono,  
carbodi,  
alcoxicarbonilo,  
alquilaminocarbonilo,  
acilamido (por ejemplo, acetamido),  
aciloxi (por ejemplo, acetoxi),  
alquiltio de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
alquilsulfonilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
alquilsulfonilo de entre 1 y 8 átomos de carbono,  
sulfato,  
oxo,  
sulfonilamino,

cicloalquilamino donde el grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

grupo arilo-alquileno donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y la porción alquileno contiene entre 1 y 4 átomos de carbono y es insustituida o se sustituye una o más veces con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

ariloxi donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

ariltio donde la porción arilo es de 6 a 10 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono y se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,

grupo heterocíclico, el cual es completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado, con 5 a 10 átomos de anillo en el cual al menos 1 átomo de anillo es un átomo de N, O o S, el cual es no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, alquilo de entre 1 y 8 átomos de carbono, alquilo halogenado de entre 1 y 8 átomos de carbono, alcoxi de entre 1 y 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino donde la porción alquilo tiene entre 1 y 8 átomos de carbono, dialquilamino donde las porciones alquilo tienen cada una entre 1 y 8 átomos de carbono, COR<sup>9</sup>, CSR<sup>9</sup>, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o combinaciones de los mismos;

y

sales aceptables para uso farmacéutico del mismo.

277

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY  
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44*bis*)

|                                                                                                                                  |                                                                                 |                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>MEMORY-0051 WO                                                                          | FOR FURTHER ACTION                                                              | See item 4 below                                                    |
| International application No.<br>PCT/US2005/015837                                                                               | International filing date ( <i>day/month/year</i> )<br>08 May 2005 (08.05.2005) | Priority date ( <i>day/month/year</i> )<br>07 May 2004 (07.05.2004) |
| International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated)<br>See relevant information in Form PCT/ISA/237 |                                                                                 |                                                                     |
| Applicant<br>MEMORY PHARMACEUTICALS CORPORATION                                                                                  |                                                                                 |                                                                     |

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                               |                     |                                                |          |                                                 |                                                                                                  |                                                |                            |                                               |                                                                                                                                                                 |                                                |                         |                                                 |                                                  |                                                  |                                                       |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1.                                               | This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 <i>bis</i> .1(a).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |                                               |                     |                                                |          |                                                 |                                                                                                  |                                                |                            |                                               |                                                                                                                                                                 |                                                |                         |                                                 |                                                  |                                                  |                                                       |
| 2.                                               | This REPORT consists of a total of 10 sheets, including this cover sheet.<br><br>In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                               |                     |                                                |          |                                                 |                                                                                                  |                                                |                            |                                               |                                                                                                                                                                 |                                                |                         |                                                 |                                                  |                                                  |                                                       |
| 3.                                               | This report contains indications relating to the following items:<br><br><table><tr><td><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I</td><td>Basis of the report</td></tr><tr><td><input checked="" type="checkbox"/> Box No. II</td><td>Priority</td></tr><tr><td><input checked="" type="checkbox"/> Box No. III</td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td><input checked="" type="checkbox"/> Box No. IV</td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V</td><td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td><input checked="" type="checkbox"/> Box No. VI</td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td><input checked="" type="checkbox"/> Box No. VII</td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td><input checked="" type="checkbox"/> Box No. VIII</td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table> |  | <input checked="" type="checkbox"/> Box No. I | Basis of the report | <input checked="" type="checkbox"/> Box No. II | Priority | <input checked="" type="checkbox"/> Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability | <input checked="" type="checkbox"/> Box No. IV | Lack of unity of invention | <input checked="" type="checkbox"/> Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement | <input checked="" type="checkbox"/> Box No. VI | Certain documents cited | <input checked="" type="checkbox"/> Box No. VII | Certain defects in the international application | <input checked="" type="checkbox"/> Box No. VIII | Certain observations on the international application |
| <input checked="" type="checkbox"/> Box No. I    | Basis of the report                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |                                               |                     |                                                |          |                                                 |                                                                                                  |                                                |                            |                                               |                                                                                                                                                                 |                                                |                         |                                                 |                                                  |                                                  |                                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> Box No. II   | Priority                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |                                               |                     |                                                |          |                                                 |                                                                                                  |                                                |                            |                                               |                                                                                                                                                                 |                                                |                         |                                                 |                                                  |                                                  |                                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> Box No. III  | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                                               |                     |                                                |          |                                                 |                                                                                                  |                                                |                            |                                               |                                                                                                                                                                 |                                                |                         |                                                 |                                                  |                                                  |                                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> Box No. IV   | Lack of unity of invention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |                                               |                     |                                                |          |                                                 |                                                                                                  |                                                |                            |                                               |                                                                                                                                                                 |                                                |                         |                                                 |                                                  |                                                  |                                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> Box No. V    | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |                                               |                     |                                                |          |                                                 |                                                                                                  |                                                |                            |                                               |                                                                                                                                                                 |                                                |                         |                                                 |                                                  |                                                  |                                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> Box No. VI   | Certain documents cited                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |                                               |                     |                                                |          |                                                 |                                                                                                  |                                                |                            |                                               |                                                                                                                                                                 |                                                |                         |                                                 |                                                  |                                                  |                                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> Box No. VII  | Certain defects in the international application                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                                               |                     |                                                |          |                                                 |                                                                                                  |                                                |                            |                                               |                                                                                                                                                                 |                                                |                         |                                                 |                                                  |                                                  |                                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/> Box No. VIII | Certain observations on the international application                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |                                               |                     |                                                |          |                                                 |                                                                                                  |                                                |                            |                                               |                                                                                                                                                                 |                                                |                         |                                                 |                                                  |                                                  |                                                       |
| 4.                                               | The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44 <i>bis</i> .3(c) and 93 <i>bis</i> .1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44 <i>bis</i> .2).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |                                               |                     |                                                |          |                                                 |                                                                                                  |                                                |                            |                                               |                                                                                                                                                                 |                                                |                         |                                                 |                                                  |                                                  |                                                       |

|                                                                                                                                     |                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                     | Date of issuance of this report<br>07 November 2006 (07.11.2006)                                       |
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br><br>Facsimile No. +41 22 338 82 70 | Authorized officer<br><br>Nora Lindner<br><br>e-mail: <a href="mailto:pt02@wipo.int">pt02@wipo.int</a> |