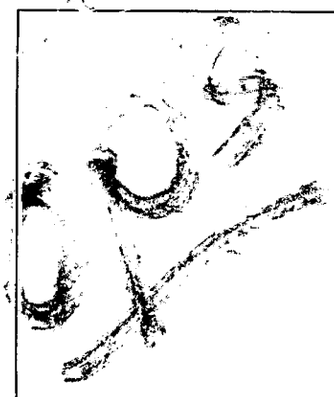
JENG





PCT

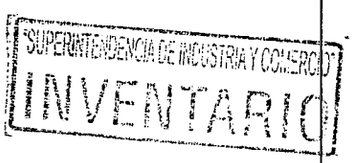
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

09-126001

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES



SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: MODULADORES DE GAMMA SECRETASA

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.

624

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 06 de Noviembre de 2009

P2009/000190

Cert. Fodil Voigh Johannes H.
No. 9000

OLARTER
OLARTE RAISBECK M

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-126001- -00000-0000
Fecha: 2009-11-06 16:00:37 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 639

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000190**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: SCHERING CORPORATION
Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual
Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/005777 Fecha Mayo 5, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/137139 Fecha Noviembre 13, 2008

(6) **Título (54)** **MODULADORES DE GAMMA SECRETASA**

Clasificación Internacional (51) C07D 413/10, C07D 413/14, C07D 498/04, C07D 498/10, C07D 498/20, A61K 31/4245, A61P 25/00, A61P 25/28

Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Mayo 7, 2007	60/916,458

(9) **Comprobante de pago No.** 09- **Fecha** Noviembre 5 de 2009

(10) **ANEXOS**

2

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-132.393
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] 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 12 x 12.
- [ ] 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.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional.

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

3

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2008/005777

1. **Zhaoning ZHU,**
   6 Cypress Court,
   Plainsboro,
   New Jersey 08536
   Estados Unidos
   Nacionalidad: Estadounidense

2. **William, J.GREENLEE,**
   115 Herrick Avenue,
   Teaneck,
   New Jersey 07666
   Estados Unidos
   Nacionalidad: Estadounidense

3. **Zhong-yue SUN,**
   12 Straton Court,
   Parlin,
   New Jersey 08859
   Estados Unidos
   Nacionalidad: China

4. **Gioconda GALLO,**
   180 Summit Avenue,
   Apt. G2, Summit,
   New Jersey 07901
   Estados Unidos
   Nacionalidad: Estadounidense

5. **Theodros ASBEROM,**
   17 Stone Drive,
   West Orange
   New Jersey 07052
   Estados Unidos
   Nacionalidad: Estadounidense

6. **Xianhai HUANG,**
   16 Hemlock Circle,
   Warren,
   New Jersey 07059
   Estados Unidos
   Nacionalidad: China

7. **Xiaohong ZHU,**
   8 Doreen Court,
   Edison,
   New Jersey 08820
   Estados Unidos
   Nacionalidad: Estadounidense

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2008/005777

8. **Mark, D MCBRIAR,**
   14 Crestview Drive,
   Clinton,
   New Jersey 08809
   Estados Unidos
   Nacionalidad: Estadounidense

9. **Dmitri A PISSARNITSKI,**
   22 Blue Ridge Circle,
   Scoth Plains,
   New Jersey 07076
   Estados Unidos
   Nacionalidad: Estadounidense

10. **Zhiqiang ZHAO,**
    413 Henry Street,
    Scotch Plains ,
    New Jersey 07076
    Estados Unidos
    Nacionalidad: China

11. **Ruo XU,**
    66 Dogwood Lane,
    Watchung,
    New Jersey 07069
    Estados Unidos
    Nacionalidad: Estadounidense

12. **Hongmei LI,**
    16 Hemlock Dircle,
    Warren,
    New Jersey 07059
    Estadounidense: China

13. **Anandan PALANI,**
    25 Reinhart Way,
    Bridgewater,
    New Jersey 08807
    Estados Unidos
    Nacionalidad: Estadounidense

14. **Robert D. MAZZOLA Jr,**
    6 Greenwich Church Road,
    Stewartsville,
    New Jersey 08886
    Estados Unidos
    Nacionalidad: Estadounidense

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2008/005777

15. **John CLADER,**
428 North Union Avenue,
Cranford,
New Jersey 07016
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

16. **Hubert JOSIEN,**
293 Pavonia Avenue,
Jersey City,
New Jersey 07302
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

17. **Jun QIN,**
6 Leahy Court,
Somerset,
New Jersey 08873
Estados Unidos
Nacionalidad: China

(Ver folio - 633)

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-126001- -00000-0000

Fecha: 2009-11-06 16:00:37 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 639

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMER

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 83,153
FECHA : NOVIEMBRE 5 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130895365	04/11/2009	2,531,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

SCHERING CORPORATION

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   - Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguertie La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tesorero de Nueva Jersey 8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo, para confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE

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

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003

7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A180345

9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

9

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION
domiciled in
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____
Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha: August 7, 2003

City,Country/Ciudad,Pais: Kenilworth, New Jersey, U.S.A.

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

10

Notarial Certification

On this date, **August 7, 2003**

The undersigned Notary Public certifies:

1. That **Edward H. Mazer**

of legal age and domiciled in **119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.** signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION**

3. That **SCHERING CORPORATION** having its principal place of business located in **2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.** is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad, domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

BLIC (Signature):

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 November 2008 (13.11.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/137139 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 413/10 (2006.01) *C07D 498/20* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/4245* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/005777

(22) International Filing Date: 5 May 2008 (05.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/916,458 7 May 2007 (07.05.2007) US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US). **VOIGT, Johannes, H.** [DE/US]; 10 Willow Street, Cranford, New Jersey 07016 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ZHU, Zhaoning** [US/US]; 6 Cypress Court, Plainsboro, New Jersey 08536 (US). **GREENLEE, William, J.** [US/US]; 115 Herrick Avenue, Teaneck, New Jersey 07666 (US). **SUN, Zhong-yue** [CN/US]; 12 Stratton Court, Parlin, New Jersey 08859 (US). **GALLO, Gloconda** [US/US]; 180 Summit Avenue, Apt. G2, Summit, New Jersey 07901 (US). **ASBEROM, Theodros** [US/US]; 17 Stone Drive, West Orange, New Jersey 07052 (US). **HUANG, Xianhai** [CN/US]; 16 Hemlock Circle, Warren, New Jersey 07059 (US). **ZHU, Xiaohong** [CN/US]; 8 Doreen Court, Edison, New Jersey 08820 (US). **MCBRIAR, Mark, D.** [US/US]; 14 Crestview Drive, Clinton, New Jersey 08809 (US). **PISSARNITSKI, Dmitri, A.** [US/US]; 22 Blue Ridge Circle, Scotch Plains, New Jersey 07076 (US). **ZHAO, Zhiqiang** [CN/US]; 413 Henry Street, Scotch Plains, New Jersey 07076 (US). **XU, Ruo** [US/US]; 66 Dogwood Lane, Watchung, New Jersey 07069 (US). **LI, Hongmei** [CN/US]; 16 Hemlock Dircle, Warren, New Jersey 07059 (US). **PALANI, Anandan** [US/US]; 25 Reinhart Way, Bridgewater, New Jersey 08807 (US). **MAZZOLA, Robert, D., Jr.** [US/US]; 6 Greenwich Church Road, Stewartsville, New Jersey 08886 (US). **CLADER, John** [US/US]; 428 North Union Avenue, Cranford, New Jersey 07016 (US). **JOSIEN, Hubert** [US/US]; 293 Pavonia Avenue, Jersey City, New Jersey 07302 (US). **QIN, Jun** [CN/US]; 6 Leahy Court, Somerset, New Jersey 08873 (US).

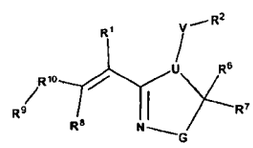
(74) Agent: **JEANETTE, Henry, C.**; Schering Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Patent Dept. K-6-1 1990, Kenilworth, New Jersey 07033 (US).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

[Continued on next page]

(54) Title: GAMMA SECRETASE MODULATORS



(I)

(57) Abstract: In its many embodiments, the present invention provides a novel class of heterocyclic compounds as modulators of gamma secretase, methods of preparing such compounds, pharmaceutical compositions containing one or more such compounds, methods of preparing pharmaceutical formulations comprising one or more such compounds, and methods of treatment, prevention, inhibition, or amelioration of one or more diseases associated with the central nervous system using such compounds or pharmaceutical compositions.

WO 2008/137139 A1

FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

GAMMA SECRETASE MODULATORS

Reference To Related Application

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/916458 filed on May 7, 2007.

Field of the Invention

The present invention relates to certain heterocyclic compounds useful as gamma secretase modulators (including inhibitors, antagonists and the like), pharmaceutical compositions containing the compounds, and methods of treatment using the compounds and compositions to treat various diseases including central nervous system disorders such as, for example, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and other diseases relating to the deposition of amyloid protein. They are especially useful for reducing Amyloid beta (hereinafter referred to as Aβ) production which is effective in the treatment of diseases caused by Aβ such as, for example, Alzheimers and Down Syndrome.

Background of the Invention

Alzheimer's disease is a disease characterized by degeneration and loss of neurons and also by the formation of senile plaques and neurofibrillary change. Presently, treatment of Alzheimer's disease is limited to symptomatic therapies with a symptom-improving agent represented by an acetylcholinesterase inhibitor, and the basic remedy which prevents progress of the disease has not been developed. A method of controlling the cause of onset of pathologic conditions needs to be developed for creation of the basic remedy of Alzheimer's disease.

Aβ protein, which is a metabolite of amyloid precursor protein (hereinafter referred to as APP), is considered to be greatly involved in degeneration and loss of neurons as well as onset of demential conditions (for example, see Klein W L, et al *Proceeding National Academy of Science USA*,

Sep. 2, 2003, 100(18), p. 10417-22, suggest a molecular basis for reversible memory loss.

Nitsch R M, and 16 others, *Antibodies against β-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease,* Neuron, May 22, 2003, 38(4), p. 547-554) suggest that the main components of Aβ protein are Aβ40 consisting of 40 amino acids and Aβ42 having two additional amino acids at the C-terminal. The Aβ40 and Aβ42 tend to aggregate (for example, see Jarrell J T et al, *The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease*, Biochemistry, May 11,1993, 32(18), p. 4693-4697) and constitute main components of senile plaques (for example, (Glenner GG, et al, *Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein*, Biochemical and Biophysical Research Communications, May 16, 1984, 120(3), p. 885-90. See also Masters C L, et al, *Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome*, Proceeding National Academy of Science USA, June 1985, 82(12), p. 4245-4249.).

Furthermore, it is known that mutations of APP and presenelin genes, which is observed in familial Alzheimer's disease, increase production of Aβ40 and Aβ42 (for example, see Gouras G K, et al, *Intraneuronal Aβ142 accumulation in human brain*, American Journal of Pathology, January 2000, 156(1), p. 15-20. Also, see Scheuner D, et al, Nature Medicine, August 1996, 2(8), p. 864-870; and Forman M S, et al, *Differential effects of the Swedish mutant amyloid precursor protein on β-amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells*, Journal of Biological Chemistry, Dec. 19, 1997, 272(51), p. 32247-32253.). Therefore, compounds which reduce production of Aβ40 and Aβ42 are expected as an agent for controlling progress of Alzheimer's disease or for preventing the disease.

These Aβs are produced when APP is cleaved by beta secretase and subsequently clipped by gamma secretase. In consideration of this, creation of inhibitors of γ secretase and β secretase has been attempted for the purpose of

reducing production of Aβs. Many of these secretase inhibitors already known are peptides or peptidomimetics such as L-685,458. L-685,458, an aspartyl protease transition stale mimic, is a potent inhibitor of amyloid β-protein precursor γ-secretase activity, Biochemistry, Aug. 1, 2000, 39(30), p. 8698-8704).

Also of interest in connection with the present invention are: US 2006/0004013 (Eisai, published January 5, 2006); WO 2005/110422 (Boehringer Ingelheim, published November 24, 2005); WO 2006/045554 (CellZome AG, published May 4, 2006); WO 2004/110350 (Neurogenetics , published December 23, 2004); WO 2004/071431 (Myriad Genetics, published August 26, 2004); US 2005/0042284 (Myriad Genetics, published February 23, 2005) and WO 2006/001877 (Myriad Genetics, published January 5, 2006).

There is a need for new compounds, formulations, treatments and therapies to treat diseases and disorders associated with Aβ. It is, therefore, an object of this invention to provide compounds useful in the treatment or prevention or amelioration of such diseases and disorders.

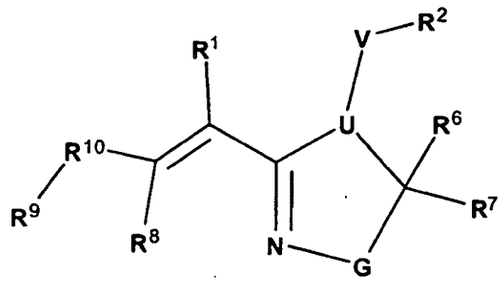
Summary of the Invention

In its many embodiments, the present invention provides a novel class of heterocyclic compounds as gamma secretase modulators (including inhibitors, antagonists and the like), methods of preparing such compounds, pharmaceutical compositions comprising one or more such compounds, methods of preparing pharmaceutical formulations comprising one or more such compounds, and methods of treatment, prevention, inhibition or amelioration of one or more diseases associated with the Aβ using such compounds or pharmaceutical compositions.

The compounds of this invention (Formula I) can be useful as gamma secretase modulators and can be useful in the treatment and prevention of diseases such as, for example, Alzheimers disease, mild cognitive impairment (MCI), Downs Syndrome, Glaucoma (Guo et.al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104,

13444-13449 (2007)), Cerebral amyloid angiopathy, stroke or dementia (Frangione et al., Amyloid: J. Protein folding Disord. 8, suppl. 1, 36-42 (2001), Microgliosis and brain inflammation (M P Lamber, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 6448-53 (1998)), Olfactory function loss (Getchell, et.al. Neurobiology of Aging, 663-673, 24, 2003).

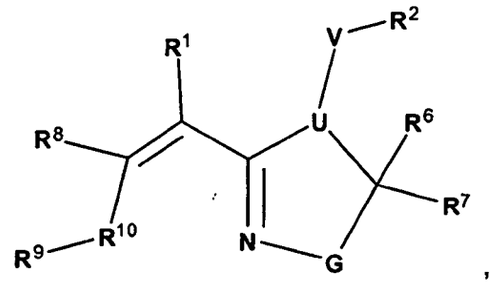
In one embodiment, the present application discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in Formula I:



Formula I

wherein U, G, V, R^1, R^2, R^6, R^7, R^8, R^9, and R^{10} are as defined below.

In another embodiment, the present application discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in Formula IA:



Formula IA

wherein U, G, V, R^1, R^2, R^6, R^7, R^8, R^9, and R^{10} are as defined below.

The compounds of Formula I can be useful as gamma secretase modulators and can be useful in the treatment and prevention of diseases such as, for example, central nervous system disorders such as Alzheimers disease and Downs Syndrome.

This invention also provides compounds of formula I.

This invention also provides pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula I.

This invention also provides pharmaceutically acceptable esters of the compounds of formula I.

This invention also provides pharmaceutically solvates of the compounds of formula I.

This invention also provides compounds of formula I in pure and isolated form.

This invention also provides compounds of formula I in pure form.

This invention also provides compounds of formula I in isolated form.

This invention also provides compounds 1 to 164.

This invention also provides compounds 1 to 9.

This invention also provides compounds 10 to 164.

This invention also provides compounds 10 to 162.

This invention also provides pharmaceutical compositions comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also provides pharmaceutical compositions comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or solvate thereof, and an effective amount of one or more (e.g., one) other pharmaceutically active ingredients (e.g., drugs), and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also provides a method for modulating (including inhibiting, antagonizing and the like) gamma-secretase, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method for modulating (including inhibiting, antagonizing and the like) gamma-secretase, comprising administering an

effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating one or more neurodegenerative diseases, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating one or more neurodegenerative diseases, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-

piperidinyl]methyl]-1 H -inden-1-one hydrochloride, i.e, donepezil hydrochloride, available as the Aricept ® brand of donepezil hydrochloride), to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds selected from the group consisting of Aβ antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors.

This invention also provides combinations comprising an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds selected from the group consisting of cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 H -inden-1-one hydrochloride, i.e, donepezil hydrochloride, available as the Aricept ® brand of donepezil hydrochloride), Aβ antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors.

This invention also provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula I, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 H -inden-1-one hydrochloride, i.e, donepezil hydrochloride, available as the Aricept ® brand of donepezil hydrochloride), to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating Downs syndrome, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating Downs syndrome, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating Downs syndrome, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 *H* -inden-1-one hydrochloride, i.e, donepezil hydrochloride, available as the Aricept ® brand of donepezil hydrochloride), to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating Downs syndrome, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula I, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 *H* -inden-1-one hydrochloride, i.e, donepezil hydrochloride, available as the Aricept ® brand of donepezil hydrochloride), to a patient in need of treatment.

This invention also provides combination therapies for (1) modulating gamma-secretase, or (2) treating one or more neurodegenerative diseases, or (3) inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), or (4) treating Alzheimer's disease. The combination therapies are directed to methods comprising the administration of an effective amount of one or more (e.g. one) compounds of formula I and the administration of an effective amount of one or more (e.g., one) other pharmaceutical active ingredients (e.g., drugs).

This invention also provides a method of treating mild cognitive impairment, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating glaucoma, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating cerebral amyloid angiopathy, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating stroke, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating dementia, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating microgliosis, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating brain inflammation, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating olfactory function loss, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides pharmaceutical compositions comprising a combination of an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of cholinesterase inhibitors, Aβ antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors. The pharmaceutical compositions also comprise a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also provides a kit comprising, in separate containers, in a single package, pharmaceutical compositions for use in combination, wherein one container comprises an effective amount of a compound of formula I in a pharmaceutically acceptable carrier, and another container (i.e., a second container) comprises an effective amount of another pharmaceutically active

ingredient, the combined quantities of the compound of formula I and the other pharmaceutically active ingredient being effective to: (a) treat Alzheimer's disease, or (b) inhibit the deposition of amyloid protein in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), or (c) treat neurodegenerative diseases, or (d) modulate the activity of gamma-secretase.

This invention also provides a kit comprising, in separate containers, in a single package, pharmaceutical compositions for use in combination, wherein one container comprises an effective amount of a compound of formula I in a pharmaceutically acceptable carrier, and another container (i.e., a second container) comprises an effective amount of another pharmaceutically active ingredient (as described below), the combined quantities of the compound of formula I and the other pharmaceutically active ingredient being effective to: (a) treat Alzheimer's disease, or (b) inhibit the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), or (c) treat neurodegenerative diseases, or (d) modulate the activity of gamma-secretase.

This invention also provides any one of the methods disclosed above and below wherein the compound is selected from the group consisting of the compounds 1 to 164.

This invention also provides any one of the above mentioned methods of treatment wherein the compound is selected from the group consisting of compounds in Table 1 (i.e. compounds 1 to 9).

This invention also provides any one of the methods disclosed above and below wherein the compound of formula I is selected from the group consisting of the compounds 10 to 164.

This invention also provides any one of the methods disclosed above and below wherein the compound of formula I is selected from the group consisting of the compounds 10 to 162.

This invention also provides any one of the methods disclosed above and below wherein the compound is any one of the compounds 1 to 164.

This invention also provides any one of the pharmaceutical compositions disclosed above and below wherein the compound is selected from the group consisting of the compounds 1 to 164.

This invention also provides any one of the pharmaceutical compositions disclosed above and below wherein the compound is any one of the compounds 1 to 164.

This invention also provides any one of the methods disclosed above and below wherein the compound is selected from the group consisting of the compounds in Table 14.

This invention also provides any one of the methods disclosed above and below wherein the compound is any one of the compounds in Table 14.

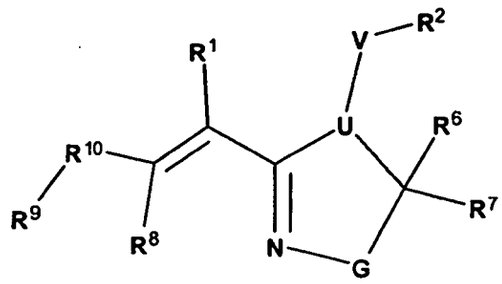
This invention also provides any one of the pharmaceutical compositions disclosed above and below wherein the compound is selected from the group consisting of the compounds in Table 14.

Other embodiments of this invention are directed to any one of the embodiments above or below that are directed to formula I, or the use of formula I (e.g. the embodiments directed to methods of treatment, pharmaceutical compositions and kits), wherein the compound is a compound of formula IA instead of formula I. Those skilled in the art will appreciate that the compounds of formula I and formula IA are isomers of each other.

Detailed Description

In one embodiment, the present invention discloses compounds which are represented by structural Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

In one embodiment, the present application discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in Formula I:



Formula I

wherein:

U is $\{-CR^5$ or N;

G is O or S;

V is selected from the group consisting of a bond, O, -C(O)-, and N(R^{14});

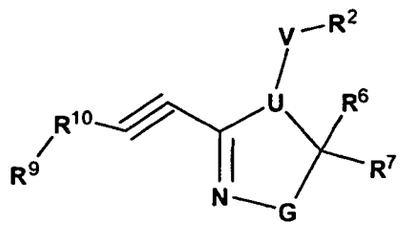
R^1 is selected from the group consisting of H, halo, alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

R^2 is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

or, alternatively, R^1 and R^2 may be joined together to form a C5-C8 cycloalkyl or a 5-8 membered heterocyclyl moiety, with each of said cycloalkyl or heterocyclyl moiety being unsubstituted or optionally

independently being substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

or, alternatively, R^1 and R^8 are taken together to form a bond (i.e., there is a triple bond between the carbon atom to which R^1 was bonded to and the carbon to which R^8 was bonded to, i.e., the compound of formula I is a compound of formula II:



formula II

wherein G, U, V, R^2, R^6, R^7, R^9, and R^{10} are as defined for formula I);

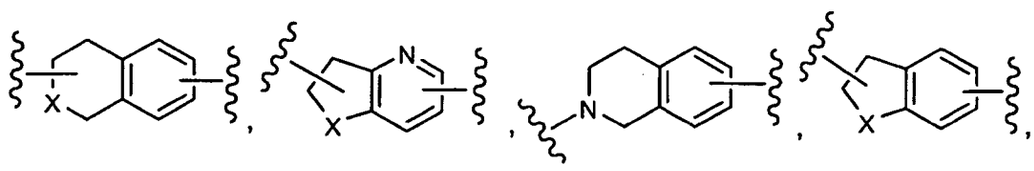
R^5, R^6 and R^7 can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

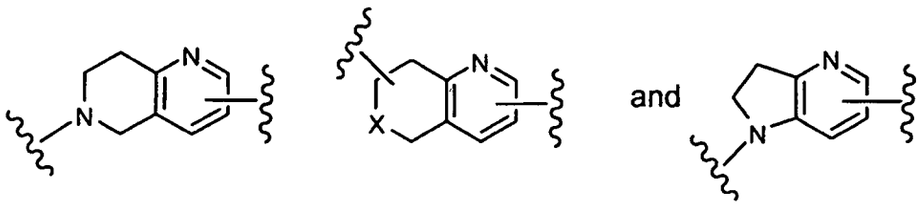
or alternately, R^6 and R^7 can be joined together to form a carbocyclic spirocyclic moiety or a heterocyclic spirocyclic moiety wherein each of said carbocyclic spirocyclic moiety and heterocyclic spirocyclic moiety can be: (i) unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below, or (ii)

fused with an aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, wherein each of said carbocyclic spirocyclic moiety, heterocyclic spirocyclic moiety, aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl ring can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

R^8 is selected from the group consisting of H, halo, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alkyl-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ and $-S(O)_2R^{15}$, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, with each of said alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- being unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

R^{10} is selected from the group consisting of a bond, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, arylalkenyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl-, heterocyclyalkyl- and the moieties:





where X is O, N(R^{14}) or S;

wherein each of said alkyl-, aryl-, arylalkyl-, arylalkenyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- heterocyclyalkyl- and the above-noted moieties for R^{10} can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

or, alternatively, R^8 and R^{10}, together with the carbon atom to which they are bound, can form a C_4-C_7 carbocyclic (e.g., cycloalkyl) ring, or a 4-7 membered heterocyclyl ring, or a C_4-C_7 carbocyclenyl (e.g., cycloalkenyl) ring, or a 4-7 membered heterocyclenyl ring; and wherein said carbocyclic ring, heterocyclyl ring, carbocyclenylring, or heterocyclenyl ring is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents;

R^9 is selected from the group consisting of alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below,

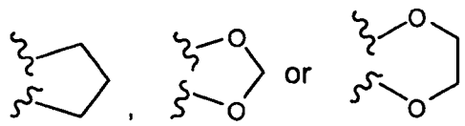
R^{14} is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -CN, -C(O)R^{15}, -C(O)OR^{15}, -C(O)N(R^{15})(R^{16}), -S(O)N(R^{15})(R^{16}), -$S(O)_2$N(R^{15})(R^{16}), –C(=NOR^{15})R^{16}, and -P(O)(OR^{15})(OR^{16}), and

wherein each of said alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups is optionally substituted with 1-5 substituents independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

R^{15}, R^{16} and R^{17} are independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylcycloalkyl, arylheterocyclyl, R^{18}-alkyl, R^{18}-cycloalkyl, R^{18}-cycloalkylalkyl, R^{18}-heterocyclyl, R^{18}-heterocyclylalkyl, R^{18}-aryl, R^{18}-arylalkyl, R^{18}-heteroaryl and R^{18}-heteroarylalkyl;

R^{18} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, $-NO_2$, halo, heteroaryl, $-CF_3$, -CN, $-C(O)R^{19}$, -C(O)OH, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2$-$C(O)N(alkyl)_2$, -C(O)N(alkyl)(aryl), -C(O)N(alkyl)(heteroaryl), $-SR^{19}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)NH_2$, -S(O)NH(alkyl), -S(O)N(alkyl)(alkyl), -S(O)NH(aryl), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{19}$, $-S(O)_2NH$(heterocyclyl), $-S(O)_2N(alkyl)_2$, $-S(O)_2N$(alkyl)(aryl), $-OCF_3$, -OH, $-OR^{20}$, -O-heterocyclyl, -O-cycloalkylalkyl, -O-heterocyclylalkyl, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-N(alkyl)_2$, $-N(arylalkyl)_2$, -N(arylalkyl)-(heteroarylalkyl), $-NHC(O)R^{20}$, $-NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH(alkyl), -NHC(O)N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)C(O)NH(alkyl), -N(alkyl)C(O)N(alkyl)(alkyl), $-NHS(O)_2R^{20}$, $-NHS(O)_2NH$(alkyl), $-NHS(O)_2N$(alkyl)(alkyl), $-N(alkyl)S(O)_2NH$(alkyl) and $-N(alkyl)S(O)_2N$(alkyl)(alkyl);

or, alternately, two R^{18} moieties on adjacent carbons can be linked together to form:



;

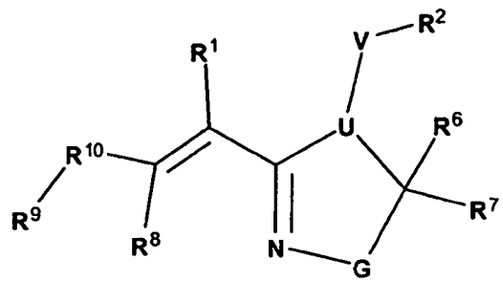
R^{19} is alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl or heteroarylalkyl;

R^{20} is alkyl, cycloalkyl, aryl, halo substituted aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

wherein each of the carbocyclic spirocyclic, heterocyclic spirocyclic, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} and R^{14} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{21} groups independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alkyl-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ and $-S(O)_2R^{15}$;

wherein each of the alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^{21} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{22} groups independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, $-CF_3$, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, -alkyl-$C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alkyl-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $-NO_2$, $-S(O)R^{15}$ and $-S(O)_2R^{15}$.

Thus, one embodiment is directed to a compound of the formula I:



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate,or ester thereof, wherein:

U is $\{-CR^5$ or N;

G is O or S;

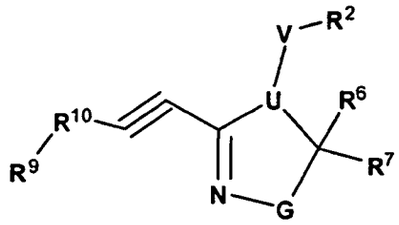
V is selected from the group consisting of a bond, O, -C(O)-, and $N(R^{14})$;

R^1 is selected from the group consisting of: H, halo, alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- is optionally substituted with 1-5 substituents independently selected from the group consisting of the R^{21} groups;

R^2 is selected from the group consisting of: H, alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- is optionally substituted with 1-5 substituents independently selected from the group consisting of the R^{21} groups; or

R^1 and R^2 are joined together to form a C5-C8 cycloalkyl or a 5-8 membered heterocyclyl moiety, wherein each of said cycloalkyl or heterocyclyl moiety is optionally substituted with 1-5 substituents independently selected from thegroup consisting of the R^{21} groups; or

R^1 and R^8 are taken together to form a bond (i.e., there is a triple bond between the carbon atom to which R^1 was bonded to and the carbon to which R^8 was bonded to, i.e., the compound of formula I is a compound of formula II:



formula II

wherein G, U, V, R^2, R^6, R^7, R^9, and R^{10} are as defined for formula I);

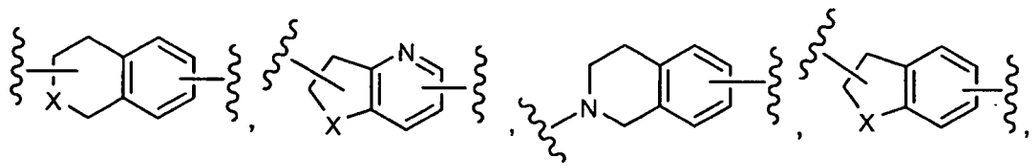
R^5, R^6 and R^7 are each independently selected from the group consisting of H, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, and wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- is optionally substituted with 1-5 substituents independently selected from the group consisting of the R^{21} groups; or

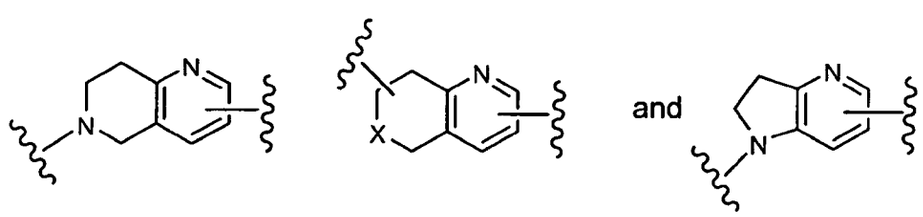
R^6 and R^7 are joined together to form a carbocyclic spirocyclic moiety or a heterocyclic spirocyclic moiety wherein each of said carbocyclic spirocyclic moiety and heterocyclic spirocyclic moiety is: (i) optionally substituted with 1-4 substituents idependently selected from the group consisting of the the R^{21} groups, or (ii) fused with an aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, and wherein each of said carbocyclic spirocyclic moiety, heterocyclic spirocyclic moiety, aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl ring is optionally substituted with 1-4 substituents independently selected from the group consisting of the the R^{21} groups;

R^8 is selected from the group consisting of H, halo, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$,

-alkyl-N(R^{15})(R^{16}), -N(R^{15})C(O)R^{16}, -CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}, -CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17}), -CH_2-R^{15}; -CH_2N(R^{15})(R^{16}), -N(R^{15})S(O)R^{16}, -N(R^{15})S(O)$_2$$R^{16}$, -$CH_2$-N($R^{15}$)S(O)$_2$$R^{16}$, -N($R^{15}$)S(O)$_2$N($R^{16}$)($R^{17}$), -N($R^{15}$)S(O)N($R^{16}$)($R^{17}$), -N($R^{15}$)C(O)N($R^{16}$)($R^{17}$), -$CH_2$-N($R^{15}$)C(O)N($R^{16}$)($R^{17}$), -N($R^{15}$)C(O)O$R^{16}$, -$CH_2$-N($R^{15}$)C(O)O$R^{16}$, -S(O)$R^{15}$, -$N_3$, -$NO_2$ and -S(O)$_2$$R^{15}$, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, and wherein each of said alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- moieties is optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of the the R^{21} groups;

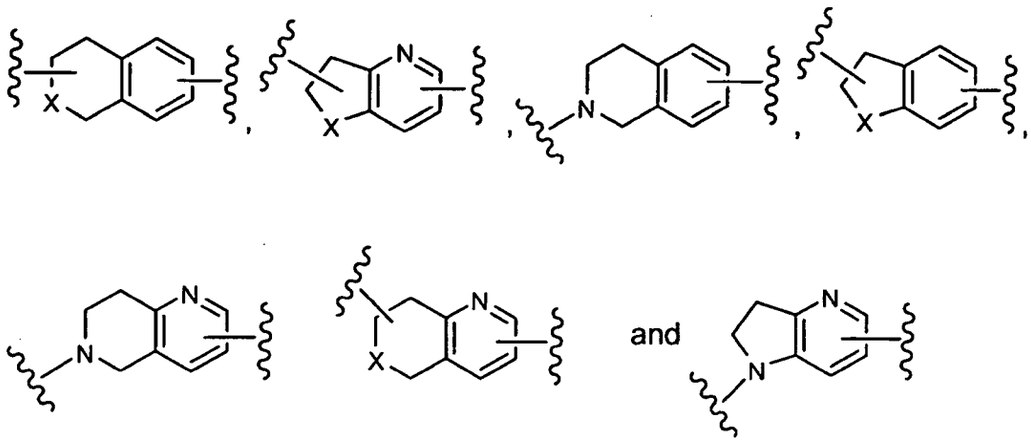
R^{10} is selected from the group consisting of a bond, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, arylalkenyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl-, heterocyclyalkyl- and the moieties:





where X is O, N(R^{14}) or S;

wherein each of said alkyl-, aryl-, arylalkyl-, arylalkenyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl-, heterocyclyalkyl-,



is optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of the R^{21} groups;

or, alternatively, R^8 and R^{10}, together with the carbon atom to which they are bound, can form a C_4-C_7 carbocyclic (e.g., cycloalkyl) ring, or a 4-7 membered heterocyclyl ring, or a C_4-C_7 carbocyclenyl (e.g., cycloalkenyl) ring, or a 4-7 membered heterocyclenyl ring; and wherein said carbocyclic ring, heterocyclyl ring, carbocyclenylring, or heterocyclenyl ring is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents;

R^9 is selected from the group consisting of alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, and wherein each of said alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- is optionally substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of the R^{21} groups;

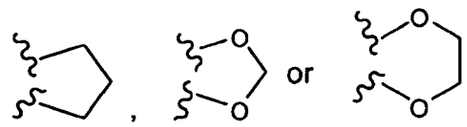
R^{14} is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl-, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl-, aryl, arylalkyl-, heteroaryl, heteroarylalkyl-, -CN, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, and $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, and wherein each of the alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl-, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl-, aryl, arylalkyl-, heteroaryl, heteroarylalkyl- groups is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} groups;

R^{15}, R^{16} and R^{17} are independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl-, heterocyclyl, heterocyclylalkyl-, aryl, arylalkyl-, heteroaryl, heteroarylalkyl-, arylcycloalkyl-, arylheterocyclyl-, $(R^{18})_n$-alkyl-, $(R^{18})_n$ –cycloalkyl-, $(R^{18})_n$-cycloalkylalkyl-, $(R^{18})_n$ –heterocyclyl-, $(R^{18})_n$-heterocyclylalkyl-, $(R^{18})_n$-aryl-, $(R^{18})_n$-arylalkyl-, $(R^{18})_n$-heteroaryl- and $(R^{18})_n$-heteroarylalkyl-;

n is 1 to 5;

Each R^{18} is independently selected from the group consisting of: alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl-, arylalkenyl-, arylalkynyl-, $-NO_2$, halo, heteroaryl, $-CF_3$, -CN, $-C(O)R^{19}$, -C(O)OH, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2$-C(O)N(alkyl)$_2$, -C(O)N(alkyl)(aryl), -C(O)N(alkyl)(heteroaryl), $-SR^{19}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)NH_2$, -S(O)NH(alkyl), -S(O)N(alkyl)(alkyl), -S(O)NH(aryl), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{19}$, $-S(O)_2$NH(heterocyclyl), $-S(O)_2$N(alkyl)$_2$, $-S(O)_2$N(alkyl)(aryl), $-OCF_3$, -OH, $-OR^{20}$, -O-heterocyclyl, -O-cycloalkylalkyl, -O-heterocyclylalkyl, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, -N(alkyl)$_2$, -N(arylalkyl)$_2$, -N(arylalkyl)-(heteroarylalkyl), $-NHC(O)R^{20}$, $-NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH(alkyl), -NHC(O)N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)C(O)NH(alkyl), -N(alkyl)C(O)N(alkyl)(alkyl), $-NHS(O)_2R^{20}$, $-NHS(O)_2$NH(alkyl), $-NHS(O)_2$N(alkyl)(alkyl), $-N(alkyl)S(O)_2NH(alkyl)$ and $-N(alkyl)S(O)_2$N(alkyl)(alkyl); or

two R^{18} moieties on adjacent carbons can be linked together to form:



;

R^{19} is selected from the group consisting of: alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl and heteroarylalkyl;

R^{20} is selected from the group consisting of: alkyl, cycloalkyl, aryl, halo substituted aryl, arylalkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl;

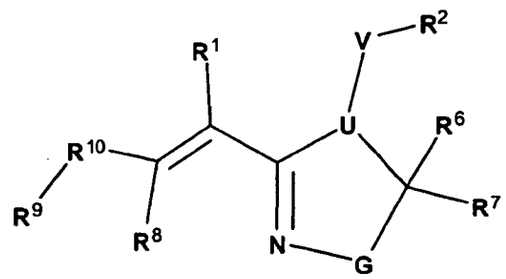
Each R^{21} is independently selected from the group consisting of: alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl-, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl-, aryl, arylalkyl-, heteroaryl, heteroarylalkyl-, halo, -CN, -

OR^{15}, -$C(O)R^{15}$, -$C(O)OR^{15}$, -$C(O)N(R^{15})(R^{16})$, -SR^{15}, -$S(O)N(R^{15})(R^{16})$, -$CH(R^{15})(R^{16})$, -$S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$,–$C(=NOR^{15})R^{16}$, -$P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, -$N(R^{15})(R^{16})$, -alkyl-$N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$R^{15}$; -$CH_2N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})S(O)R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$S(O)R^{15}$, -$N_3$, -$NO_2$ and -$S(O)_2R^{15}$;

wherein each of the alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl-, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl-, aryl, arylalkyl-, heteroaryl, heteroarylalkyl-, alkenyl and alkynyl R^{21} groups is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{22} groups; and

Each R^{22} is independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, -CF_3, -CN, -OR^{15}, -$C(O)R^{15}$, -$C(O)OR^{15}$, -alkyl-$C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, -SR^{15}, -$S(O)N(R^{15})(R^{16})$, -$S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, –$C(=NOR^{15})R^{16}$, -$P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, -$N(R^{15})(R^{16})$, -alkyl-$N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$N_3$, -$NO_2$, -$S(O)R^{15}$ and -$S(O)_2R^{15}$.

In another embodiment, the present application discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula :



wherein:

U is $\S$—CR^5 or N;

G is O or S;

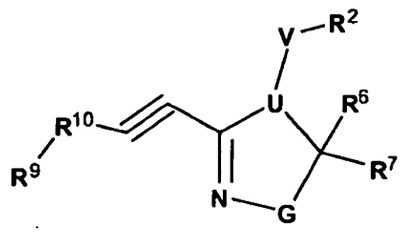
V is selected from the group consisting of a bond, O, -C(O)-, and $N(R^{14})$;

R^1 is selected from the group consisting of: H, halo, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

R^2 is selected from the group consisting of: H, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

or, alternatively, R^1 and R^2 may be joined together to form a C5-C8 cycloalkyl or a 5-8 membered heterocyclyl moiety, with each of said cycloalkyl or heterocyclyl moiety being unsubstituted or optionally independently being substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

or, alternatively, R^1 and R^8 are taken together to form a bond (i.e., there is a triple bond between the carbon atom to which R^1 was bonded to and the carbon to which R^8 was bonded to, i.e., the compound of formula I is a compound of formula II:



formula II

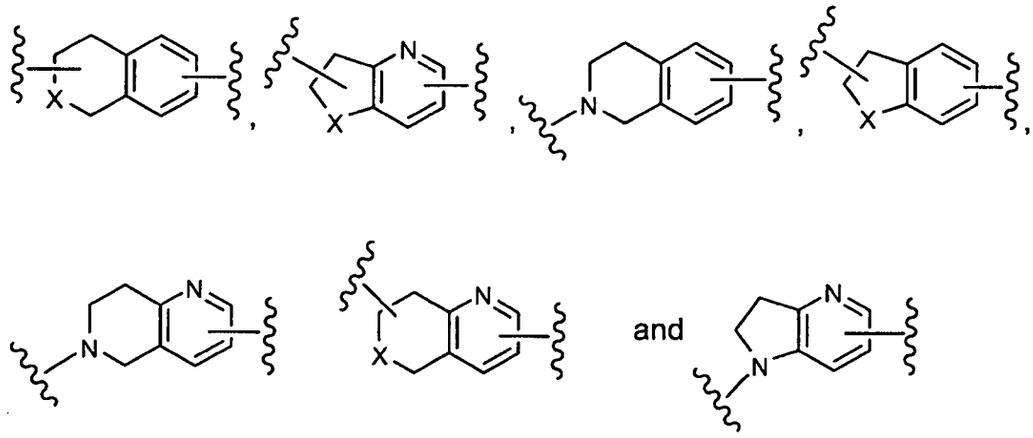
wherein G, U, V, R^2, R^6, R^7, R^9, and R^{10} are as defined for formula I;

R^5, R^6 and R^7 can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

or alternately, R^6 and R^7 can be joined together to form a carbocyclic spirocyclic moiety or a heterocyclic spirocyclic moiety wherein each of said carbocyclic spirocyclic moiety and heterocyclic spirocyclic moiety can be: (i) unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below, or (ii) fused with an aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, wherein each of said carbocyclic spirocyclic moiety, heterocyclic spirocyclic moiety, aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl ring can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

R^8 is selected from the group consisting of H, halo, -CN, -OR^{15}, -$C(O)R^{15}$, -$C(O)OR^{15}$, -$C(O)N(R^{15})(R^{16})$, -SR^{15}, -$S(O)N(R^{15})(R^{16})$, -$CH(R^{15})(R^{16})$, -$S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, –$C(=NOR^{15})R^{16}$, -$P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, -$N(R^{15})(R^{16})$, -alkyl-$N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$R^{15}$; -$CH_2N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})S(O)R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$S(O)R^{15}$, -$N_3$, -$NO_2$ and -$S(O)_2R^{15}$, alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, with each of said alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl being unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

R^{10} is selected from the group consisting of a bond, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, arylalkyl-, alkylaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclylalkyl- and the moieties:



where X is O, $N(R^{14})$ or S;

wherein each of said aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl and the above-noted moieties for R^{10} can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

or, alternatively, R^8 and R^{10}, together with the carbon atom to which they are bound, can form a C_4-C_7 carbocyclic (e.g., cycloalkyl) ring, or a 4-7 membered heterocyclyl ring, or a C_4-C_7 carbocyclenyl (e.g., cycloalkenyl) ring, or a 4-7 membered heterocyclenyl ring; and wherein said carbocyclic ring, heterocyclyl ring, carbocyclenylring, or heterocyclenyl ring is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents;

R^9 is selected from the group consisting of alkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, arylalkyl, alkylaryl, heteroarylalkyl and heterocyclylalkyl wherein each of said alkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

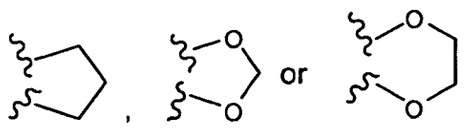
R^{14} is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -CN, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, and $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$;

R^{15}, R^{16} and R^{17} are independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylcycloalkyl, arylheterocyclyl, R^{18}-alkyl, R^{18}-cycloalkyl, R^{18}-cycloalkylalkyl, R^{18}-heterocyclyl, R^{18}-heterocyclylalkyl, R^{18}-aryl, R^{18}-arylalkyl, R^{18}-heteroaryl and R^{18}-heteroarylalkyl; or, alternately,

R^{18} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, aryl, arylalkyl-, arylalkenyl-, arylalkynyl-, $-NO_2$, halo, heteroaryl, $-CF_3$, -CN, $-C(O)R^{19}$, -C(O)OH, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2$-$C(O)N(alkyl)_2$, -C(O)N(alkyl)(aryl), -C(O)N(alkyl)(heteroaryl), $-SR^{19}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)NH_2$, -S(O)NH(alkyl), -S(O)N(alkyl)(alkyl), -S(O)NH(aryl), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{19}$, $-S(O)_2NH$(heterocyclyl), $-S(O)_2N(alkyl)_2$, $-S(O)_2N$(alkyl)(aryl), $-OCF_3$, -OH, $-OR^{20}$, -O-heterocyclyl, -O-cycloalkylalkyl, -O-heterocyclylalkyl, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-N(alkyl)_2$, $-N(arylalkyl)_2$,

-N(arylalkyl)-(heteroarylalkyl), -NHC(O)R^{20}, -NHC(O)NH_2, -NHC(O)NH(alkyl), -NHC(O)N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)C(O)NH(alkyl), -N(alkyl)C(O)N(alkyl)(alkyl), -NHS(O)$_2R^{20}$, -NHS(O)$_2$NH(alkyl), -NHS(O)$_2$N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)S(O)$_2$NH(alkyl) and –N(alkyl)S(O)$_2$N(alkyl)(alkyl);

or, alternately, two R^{18} moieties on adjacent carbons can be linked together to form:



R^{19} is alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl or heteroarylalkyl;

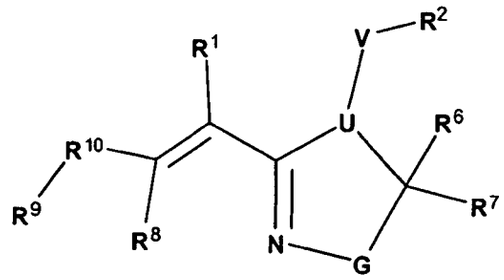
R^{20} is alkyl, cycloalkyl, aryl, halo substituted aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

wherein each of the carbocyclic spirocyclic, heterocyclic spirocyclic, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} and R^{14} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{21} groups independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, -CN, -OR^{15}, -C(O)R^{15}, -C(O)OR^{15}, -C(O)N(R^{15})(R^{16}), -SR^{15}, -S(O)N(R^{15})(R^{16}), -CH(R^{15})(R^{16}), -S(O)$_2$N(R^{15})(R^{16}), –C(=NOR^{15})R^{16}, -P(O)(OR^{15})(OR^{16}), -N(R^{15})(R^{16}), -alkyl-N(R^{15})(R^{16}), -N(R^{15})C(O)R^{16}, -CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}, -CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17}), -CH_2-R^{15}; -CH_2N(R^{15})(R^{16}), -N(R^{15})S(O)R^{16}, -N(R^{15})S(O)$_2R^{16}$, -CH_2-N(R^{15})S(O)$_2R^{16}$, -N(R^{15})S(O)$_2$N(R^{16})(R^{17}), -N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17}), -N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17}), -CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17}), -N(R^{15})C(O)OR^{16}, -CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}, -S(O)R^{15}, -N_3, -NO_2 and -S(O)$_2R^{15}$;

wherein each of the alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^{21} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{22} groups independently selected from the group consisting of alkyl,

cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, $-CF_3$, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, -alkyl-$C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alkyl-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $-NO_2$, $-S(O)R^{15}$ and $-S(O)_2R^{15}$;

In another embodiment, the present application discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula :



wherein:

U is $\overset{\sim}{\sim}CR^5$ or N;

V is selected from the group consisting of a bond, -C(O)-, O and $-N(R^{14})$;

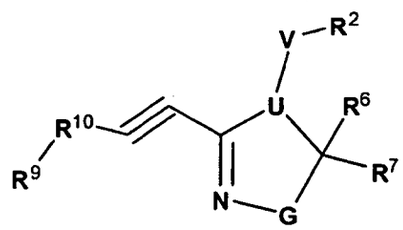
R^1 is selected from the group consisting of H, halo, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups;

R^2 is selected from the group consisting of H, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl and

heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups;

or, alternatively, R^1 and R^2 may be joined together to form a C5-C8 cycloalkyl or a 5-8 membered heterocyclyl moiety, with each of said cycloalkyl or heterocyclyl moiety being unsubstituted or optionally independently being substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups;

or, alternatively, R^1 and R^8 are taken together to form a bond (i.e., there is a triple bond between the carbon atom to which R^1 was bonded to and the carbon to which R^8 was bonded to, i.e., the compound of formula I is a compound of formula II:



formula II

wherein G, U, V, R^2, R^6, R^7, R^9, and R^{10} are as defined for formula I;

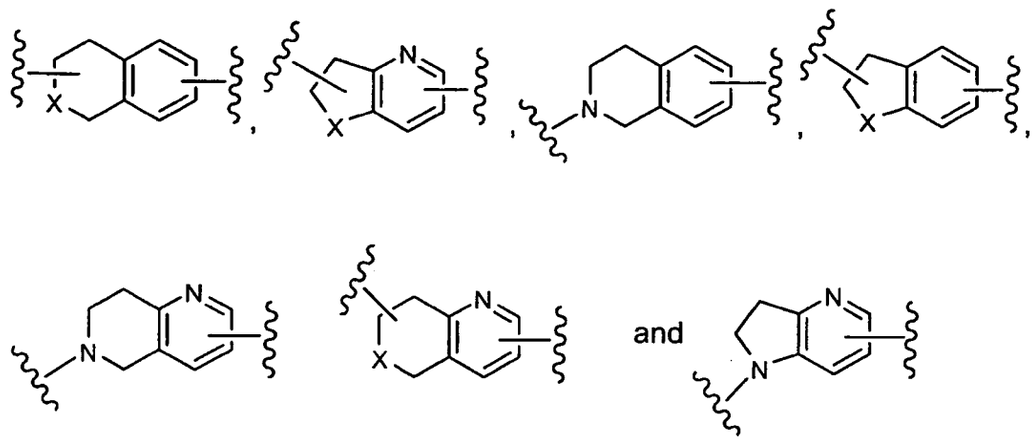
R^5, R^6 and R^7 can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group

consisting of halo, -CN, -NH_2, -NH(alkyl), -N(alkyl)$_2$, hydroxy, alkoxy, -aryl and -heteroaryl groups;

or alternately, R^6 and R^7 can be joined together to form a carbocyclic spirocyclic moiety or a heterocyclic spirocyclic moiety wherein each of said carbocyclic spirocyclic moiety and heterocyclic spirocyclic moiety can be: (i) unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, -NH_2, -NH(alkyl), -N(alkyl)$_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups, or (ii) fused with an aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, wherein each of said carbocyclic spirocyclic moiety, heterocyclic spirocyclic moiety, aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl ring can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, -NH_2, -NH(alkyl), -N(alkyl)$_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups;

R^8 is selected from the group consisting of H, halo, -CN, -OR^{15}, -$C(O)R^{15}$, -$C(O)OR^{15}$, -$C(O)N(R^{15})(R^{16})$, -SR^{15}, -$S(O)N(R^{15})(R^{16})$, -$CH(R^{15})(R^{16})$, -$S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, –$C(=NOR^{15})R^{16}$, -$P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, -$N(R^{15})(R^{16})$, -alkyl-$N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$R^{15}$; -$CH_2N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})S(O)R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$S(O)R^{15}$, -$N_3$, -$NO_2$ and -$S(O)_2R^{15}$, alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, with each of said alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl being unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, -NH_2, -NH(alkyl), -N(alkyl)$_2$, hydroxy and alkoxy groups;

R^{10} is selected from the group consisting of a bond, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl, arylalkyl, alkylaryl, heteroarylalkyl, heterocyclylalkyl and the moieties:



where X is O, NH or S;

wherein each of said aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl and the above-noted moieties for R^{10} can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups; and

R^9 is selected from the group consisting of alkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, arylalkyl, alkylaryl, heteroarylalkyl and heterocyclylalkyl wherein each of said alkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

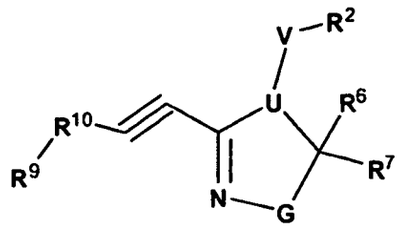
In another embodiment R^1 and R^2 can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and

alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below; or, alternatively, R^1 and R^2 may be joined together to form a C5-C8 cycloalkyl or a 5-8 membered heterocyclyl moiety, with each of said cycloalkyl or heterocyclyl moiety being unsubstituted or optionally independently being substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the R^{21} moieties.

In another embodiment R^5, R^6 and R^7 can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below; or alternately, R^6 and R^7 can be joined together to form a carbocyclic spirocyclic moiety or a heterocyclic spirocyclic moiety wherein each of said carbocyclic spirocyclic moiety and heterocyclic spirocyclic moiety can be: (i) unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below, or (ii) fused with an aryl or heteroaryl ring, wherein each of said carbocyclic spirocyclic moiety, heterocyclic spirocyclic moiety, aryl and heteroaryl ring can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the R^{21} moieties.

In another embodiment each of the alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} and R^{14} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{21} groups independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alkyl-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ and $-S(O)_2R^{15}$; wherein each of the alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^{21} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{22} groups independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, $-CF_3$, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, -alkyl-$C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alkyl-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $-NO_2$, $-S(O)R^{15}$ and $-S(O)_2R^{15}$.

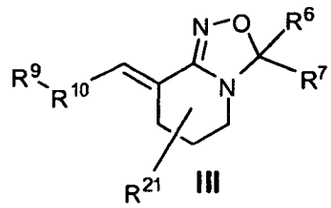
In another embodiment the compounds of formula I are compounds of formula II:



formula II

wherein G, U, V, R^2, R^6, R^7, R^9, and R^{10} are as defined for formula I.

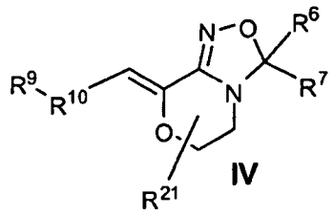
In another embodiment the compounds of formula I are compounds of formula III:



III

wherein R^6, R^7, R^9, R^{10} and R^{21} are as defined in formula I.

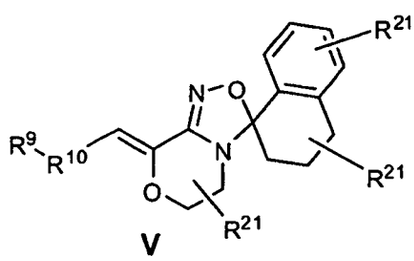
In another embodiment the compounds of formula I are compounds of formula IV:



IV

wherein R^6, R^7, R^9, R^{10} and R^{21} are as defined in formula I.

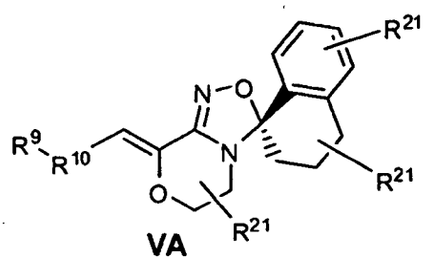
In another embodiment the compounds of formula I are compounds of formula V:



V

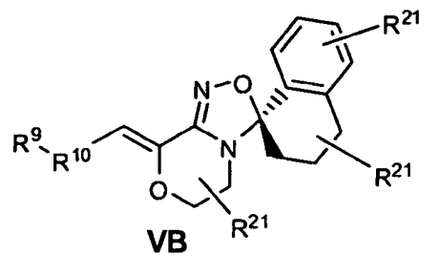
wherein R^6, R^7, R^9, R^{10} and R^{21} are as defined in formula I.

Examples of formula V include:



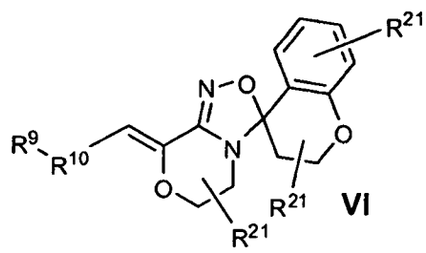
VA

and



VB

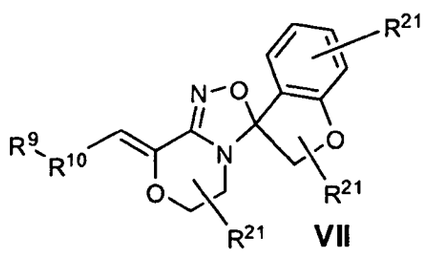
In another embodiment the compounds of formula I are compounds of formula VI:



VI

wherein R^6, R^7, R^9, R^{10} and R^{21} are as defined in formula I.

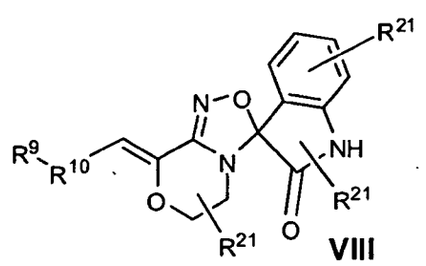
In another embodiment the compounds of formula I are compounds of formula VII:



VII

wherein R^6, R^7, R^9, R^{10} and R^{21} are as defined in formula I.

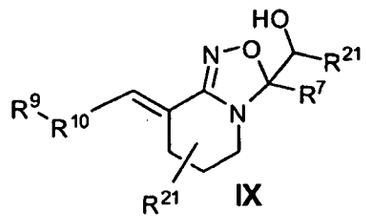
In another embodiment the compounds of formula I are compounds of formula VIII:



VIII

wherein R^6, R^7, R^9, R^{10} and R^{21} are as defined in formula I.

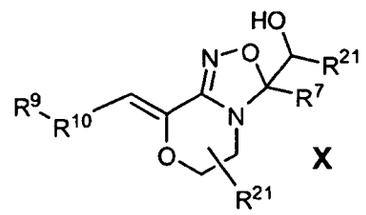
In another embodiment the compounds of formula I are compounds of formula IX:



IX

wherein R^6, R^7, R^9, R^{10} and R^{21} are as defined in formula I.

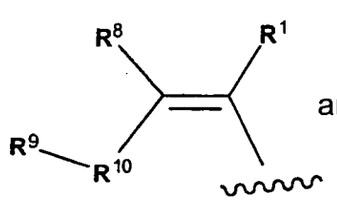
In another embodiment the compounds of formula I are compounds of formula X:



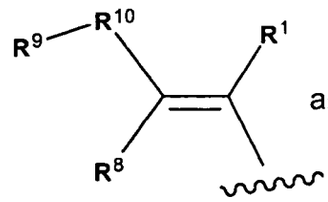
X

wherein R^6, R^7, R^9, R^{10} and R^{21} are as defined in formula I.

Those skilled in the art will appreciate that for the compounds of the invention:

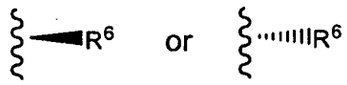


and

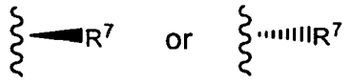


are isomers

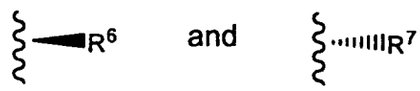
Those skilled in the art will appreciate that in the compounds of the invention R^6 can be:



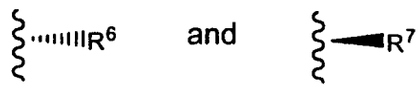
Those skilled in the art will appreciate that in the compounds of the invention R^7 can be:



Thus, for example, in embodiments of this invention R^6 and R^7 can be:



In other embodiments of this invention R^6 and R^7 can be:



In another embodiment G is O.

In another embodiment G is S.

In another embodiment V is selected from the group consisting of a bond, O, and $N(R^{14})$.

In another embodiment V is a bond.

In another embodiment V is –C(O)-.

In another embodiment V is $-N(R^{14})-$.

In another embodiment R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, with each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- being unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the R^{21} moieties.

In another embodiment R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, with each of said alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl being unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the R^{21} moieties.

In another embodiment R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, with each of said alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl being unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being

independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, -NH_2, -NH(alkyl), -N(alkyl)$_2$, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment, R^8 and R^{10}, together with the carbon atom to which they are bound, form a C_4-C_7 carbocyclic (e.g., cycloalkyl) ring, or a 4-7 membered heterocyclyl ring, or a C_4-C_7 carbocyclenyl (e.g., cycloalkenyl) ring, or a 4-7 membered heterocyclenyl ring; and wherein said carbocyclic ring, heterocyclyl ring, carbocyclenyl ring, or heterocyclenyl ring is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment, R^8 and R^{10}, together with the carbon atom to which they are bound, form a C_4-C_7 carbocyclic (e.g., cycloalkyl) ring; and wherein said carbocyclic ring is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment, R^8 and R^{10}, together with the carbon atom to which they are bound, form a 4-7 membered heterocyclyl ring; and wherein said heterocyclyl ring is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment, R^8 and R^{10}, together with the carbon atom to which they are bound, form a C_4-C_7 carbocyclenyl (e.g., cycloalkenyl) ring; and wherein said carbocyclenyl ring is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment, R^8 and R^{10}, together with the carbon atom to which they are bound, form a 4-7 membered heterocyclenyl ring; and wherein said heterocyclenyl ring is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment, U is C(R^5).

In another embodiment, U is N.

In another embodiment R^1 is H.

In another embodiment R^1 is halo (e.g., Br).

In another embodiment, R^2 is H.

In another embodiment, R^2 is alkyl.

In another embodiment, R^2 is methyl.

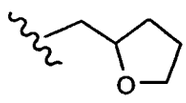
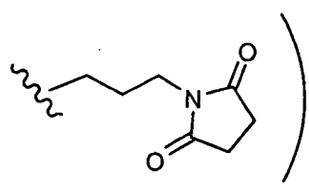
In another embodiment, R^2 is alkoxyalkyl-.

In another embodiment, R^2 is 3-methoxypropyl-.

In another embodiment, U is N and R^2 is 3-methoxypropyl-.

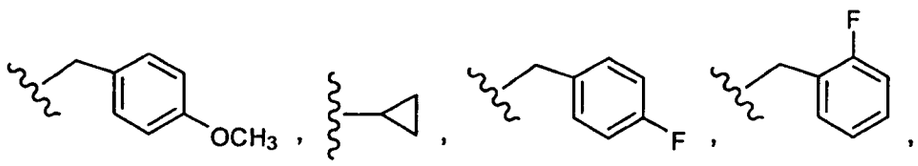
In another embodiment, R^2 is arylalkyl-.

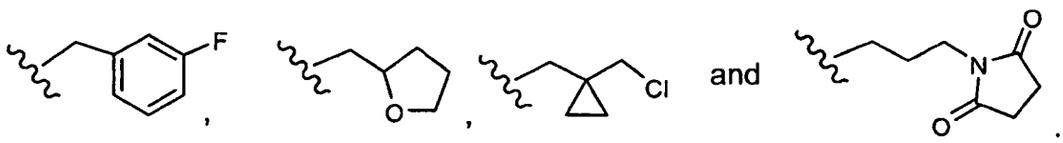
In another embodiment R^2 is selected from the group consisting of: (a) alkyl, (b) alkyl substituted with an $-OR^{15}$ group (e.g., -Oalkyl, such as, for example, $-OCH_3$) or a halo group (e.g., Cl), (c) arylalkyl- substituted with an $-OR^{15}$ group (e.g., -Oalkyl, such as, for example, $-OCH_3$) or a halo group (e.g. F), (d) cycloalkyl (e.g., cyclopropyl), (e) heterocycloalkyl (e.g.,


and

, and

(e) cycloalkylalkyl- substituted with a halo substituted alkyl (e.g. wherein the halo substituted alkyl is $-CH_2Cl$).

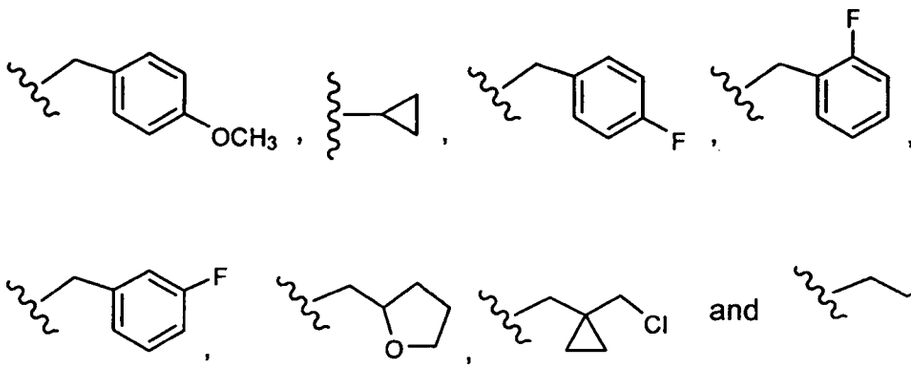
In another embodiment R^2 is selected from the group consisting of: H, $-(CH_2)_3OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$,




and

.

In another embodiment R^2 is selected from the group consisting of: H, $-(CH_2)_3OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$,



In another embodiment, R^2 is phenylmethyl-.

In another embodiment, R^2 is (4-alkoxy)phenylmethyl-.

In another embodiment, R^2 is (4-methoxy)phenylmethyl-.

In another embodiment, R^1 is H.

In another embodiment, R^1 is alkyl.

In another embodiment, R^1 is methyl.

In another embodiment, R^1 and R^2 are joined together to form a cyclopentyl ring, which is unsubstituted.

In another embodiment, R^1 and R^2 are joined together to form a cyclopentyl ring, which is substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment, R^1 and R^2 are joined together to form a cyclohexyl ring, which is unsubstituted.

In another embodiment, R^1 and R^2 are joined together to form a cyclohexyl ring, which is substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl),$-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment, U is N, and R^1 and R^2 are joined together to form a piperidinyl ring including the N of U as the nitrogen of said piperidinyl ring, which is unsubstituted.

In another embodiment,, U is N, and R^1 and R^2 are joined together to form a piperidinyl ring including the N of U as the nitrogen of said piperidinyl ring, wherein said piperidinyl ring is substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment, U is N, and R^1 and R^2 are joined together to form a pyrrolidinyl ring including the N of U as the nitrogen of said pyrrolidinyl ring, which is unsubstituted.

In another embodiment, U is N, and R^1 and R^2 are joined together to form a pyrrolidinyl ring including the N of U as the nitrogen of said pyrrolidinyl ring, wherein said pyrrolidinyl ring is substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment, U is N, and R^1 and R^2 are joined together to form a piperazinyl ring including the N of U as a nitrogen of said piperazinyl ring, which is unsubstituted.

In another embodiment,, U is N, and R^1 and R^2 are joined together to form a piperazinyl ring including the N of U as a nitrogen of said piperazinyl ring, wherein said piperazinyl ring is substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment R^6 is selected from the group consisting of: H, alkyl (e.g. methyl), cycloalkyl (e.g. cyclopropyl), $-C(O)OR^{15}$ (e.g. $-C(O)OR^{15}$ wherein R^{15} is H or alkyl), alkyl substituted with 1-3 halos (e.g. alkyl substituted with 1-3 F), $-C(O)R^{15}$ (e.g $-C(O)R^{15}$ wherein R^{15} is alkyl), and alkyl substituted with $-OR^{15}$ (e.g. alkyl substituted with $-OR^{15}$ wherein R^{15} is H or alkyl, such as, for example, wherein R^6 is $-CH_2OH$).

In another embodiment, R^6 is H.

In another embodiment, R^6 is alkyl.

In another embodiment, R^6 is methyl.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with 1-5 independently selected R^{21} moieties.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is $-OR^{15}$.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is H.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl (e.g. methyl).

In another embodiment R^6 is methyl substituted with 1-3 independently selected R^{21} moieties.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is $-OR^{15}$.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is H.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl (e.g. methyl).

In another embodiment R^7 is selected from the group consisting of: (a) aryl substituted with 1-3 R^{21} moieties (e.g. phenyl substituted 1-3 halos, such as, 1-3 F), (b) aryl (e.g. phenyl) substituted with $-OR^{15}$ wherein R^{15} is (i) an alkyl substituted with 1-3 halos (e.g. F), or (ii) alkyl, (c) aryl (e.g., phenyl), (d) aryl (e.g. phenyl) substituted with alkyl wherein said alkyl is substituted with 1-3 halos (e.g.,

F), (e) aryl substituted with aryl (e.g. –phenyl-phenyl), (f) alkyl, (g) heteroaryl (e.g. thienyl or pyridyl), (h) arylalkyl-, and (i) cycloalkyl).

In another embodiment, R^7 is aryl.

In another embodiment, R^7 is an unsubstituted phenyl.

In another embodiment, R^7 is a phenyl which is substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment, R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment, R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected halos.

In another embodiment, R^7 is phenyl substituted with 1-3 F.

In another embodiment, R^7 is phenyl substituted with 1 F.

In another embodiment R^7 is p-Cl-phenyl.

In another embodiment, R^7 is unsubstituted naphthyl.

In another embodiment, R^7 is naphthyl which is substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment, R^7 is unsubstituted biphenyl.

In another embodiment, R^7 is biphenyl which is substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment, R^7 is R^7 is 3-(1,1'-biphenyl)-yl.

In another embodiment, R^7 is R^7 is 4-(1,1'-biphenyl)-yl.

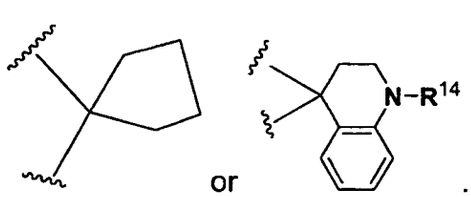
In another embodiment, R^6 is H and R^7 is a biphenyl which can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment, R^6 is methyl, and R^7 is a biphenyl which can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment, R^6 is H, and R^7 is a phenyl which can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

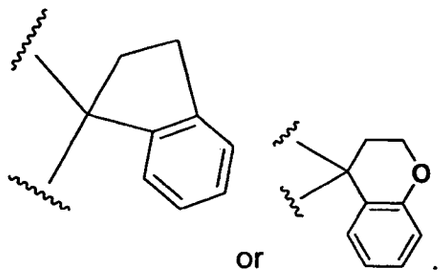
In another embodiment, R^6 is methyl, and R^7 is a biphenyl which can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment, R^6 and R^7 are joined to form a spirocyclic unit shown below:



or .

In another embodiment, R^6 and R^7 are joined to form a spirocyclic unit shown below:



or .

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with 1-5 independently selected R^{21} moieties, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected halos.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 F.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, and R^7 is phenyl substituted with one F.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected halos.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected F.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and R^7 is phenyl one F.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected halos.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected F.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl, and R^7 is phenyl substituted with one F.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is H, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is H, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected halos.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is H, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected F.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is H, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl, and R^7 is phenyl substituted with one F.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl (e.g. methyl), and R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl (e.g. methyl), and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected halos.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl (e.g. methyl), and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected F.

In another embodiment R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl (e.g. methyl), and R^7 is phenyl substituted with one F.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with 1-3 independently selected R^{21} moieties, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo,

alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected halos.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 F.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, and R^7 is phenyl substituted with one F.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected halos.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected F.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and R^7 is phenyl one F.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected halos.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected F.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl, and R^7 is phenyl substituted with one F.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is H, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is H, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected halos.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is H, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected F.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is H, and said R^{15} is selected from the group consisting of: H and alkyl, and R^7 is phenyl substituted with one F.

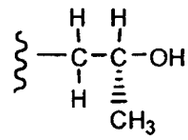
In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl (e.g. methyl), and R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl (e.g. methyl), and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected halos.

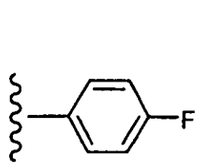
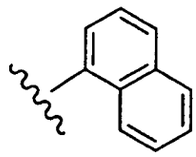
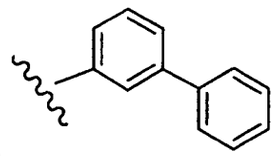
In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl (e.g. methyl), and R^7 is phenyl substituted with 1-3 independently selected F.

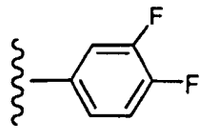
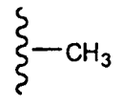
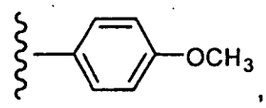
In another embodiment R^6 is methyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl (e.g. methyl), and R^7 is phenyl substituted with one F.

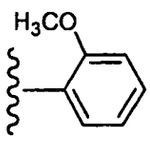
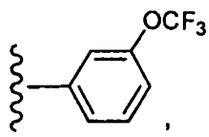
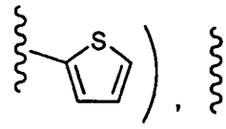
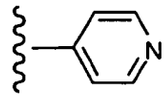
In another embodiment R^6 is selected from the group consisting of: H, methyl, cyclopropyl, $-C(O)CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C(O)OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-C(CH_3)_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$ and

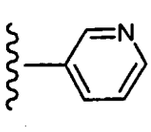
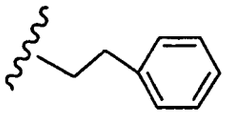
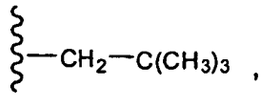
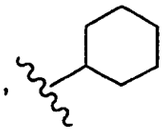


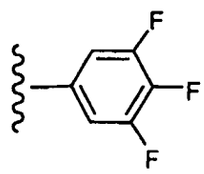
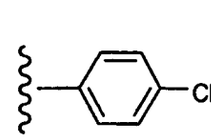
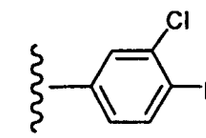
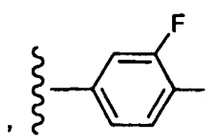
In another embodiment R^7 is selected from the group consisting of:

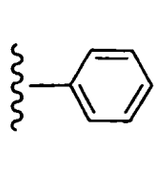
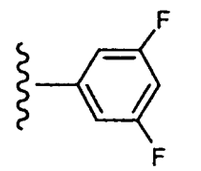
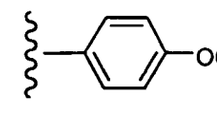
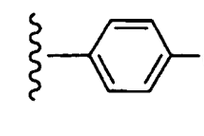

,

,

,

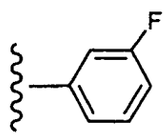
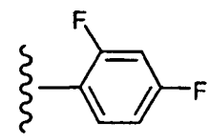

,

,

,

,


,

,
thienly

,

,

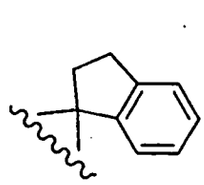
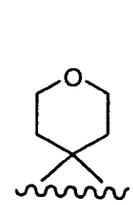
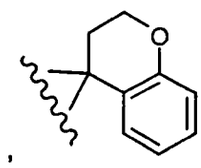
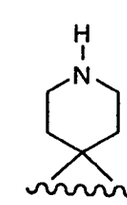

,

,

,

,

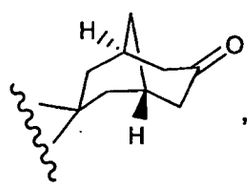
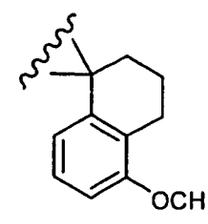
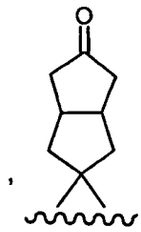
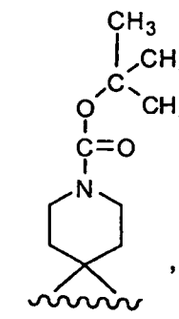





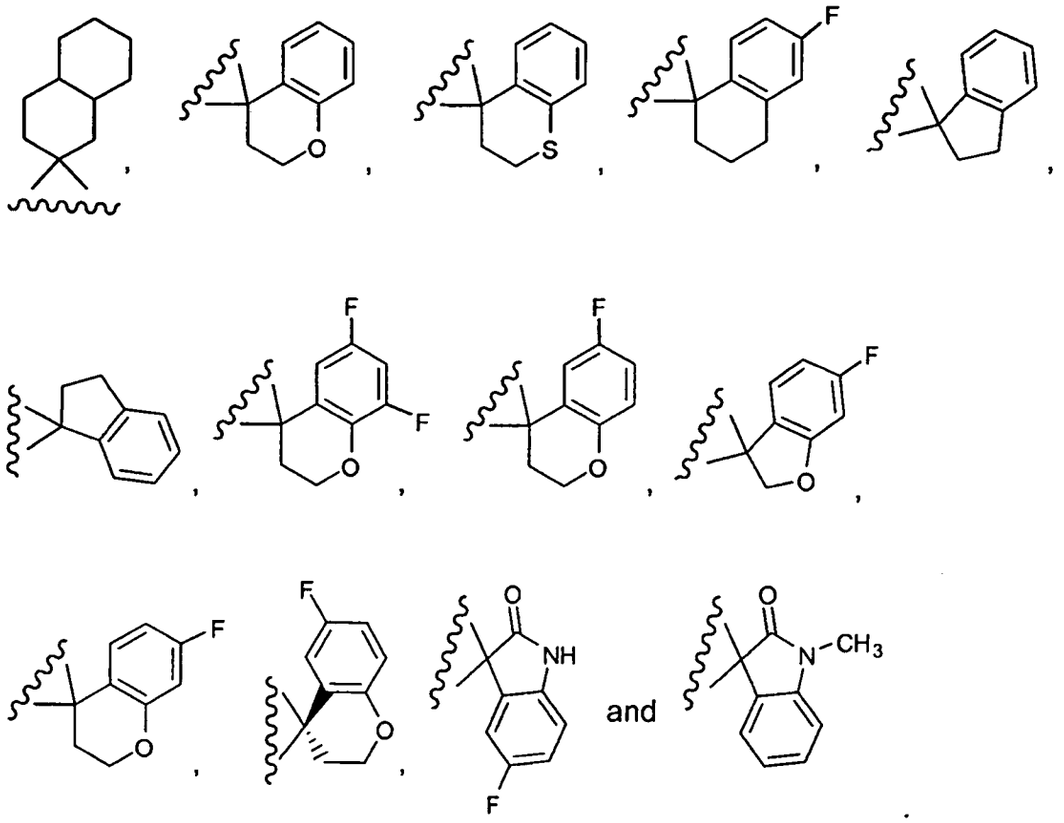






and


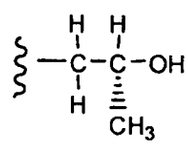
In another embodiment R^6 and R^7 taken together with the carbon to which they are bound form a spiro ring selected from the group consisting of:

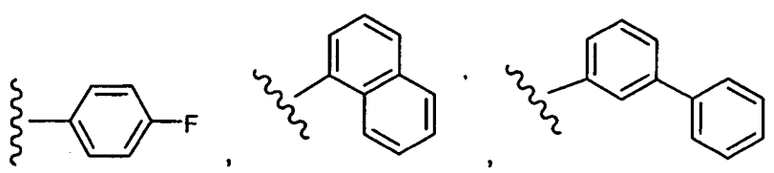





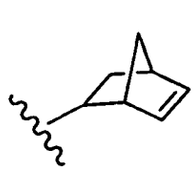
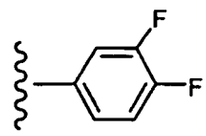
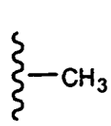
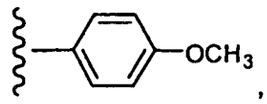


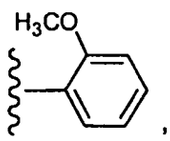
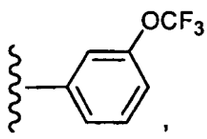
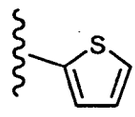
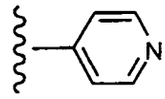
In another embodiment R^6 is selected from the group consisting of: H, methyl, cyclopropyl, $-C(O)CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C(O)OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-C(CH_3)_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$ and

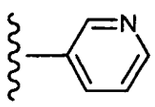
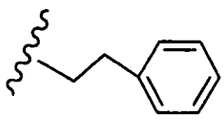
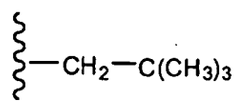
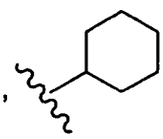


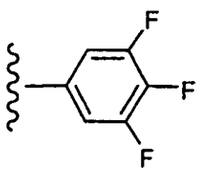
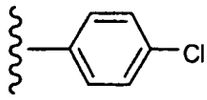
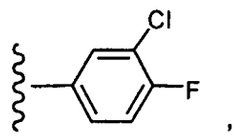
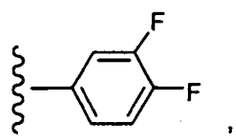
and R^7 is selected from the group consisting of:

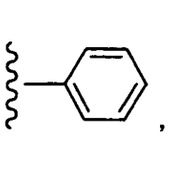
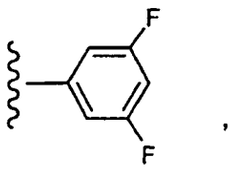


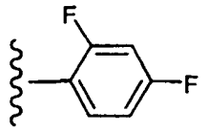
 ,  ,  ,  ,

 ,  , thienly (e.g. ),  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,

and  .

In another embodiment, R^8 is H.

In another embodiment, R^8 is alkyl.

In another embodiment, R^8 is methyl.

In another embodiment, R^{10} is aryl.

In another embodiment, R^{10} is phenyl.

In another embodiment R^{10} is aryl substituted with 1 to 3 independently selected R^{21} moieties.

In another embodiment R^{10} is aryl substituted with 1 to 3 R^{21} moieties, wherein each R^{21} moiety is the same or different $-OR^{15}$ group.

In another embodiment R^{10} is aryl substituted with 1 R^{21} moiety.

In another embodiment R^{10} is aryl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is $-OR^{15}$.

In another embodiment R^{10} is aryl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl.

In another embodiment R^{10} is aryl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, said R^{15} is alkyl, and said alkyl is methyl (i.e., said R^{21} moiety is $-OCH_3$).

In another embodiment R^{10} is phenyl substituted with 1 to 3 independently selected R^{21} moieties.

In another embodiment R^{10} is phenyl substituted with 1 to 3 R^{21} moieties, wherein each R^{21} moiety is the same or different $-OR^{15}$ group.

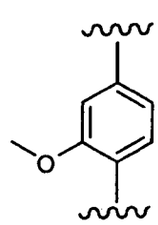
In another embodiment R^{10} is phenyl substituted with 1 R^{21} moiety.

In another embodiment R^{10} is phenyl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is $-OR^{15}$.

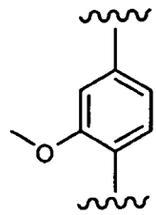
In another embodiment R^{10} is phenyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl.

In another embodiment R^{10} is phenyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, said R^{15} is alkyl, and said alkyl is methyl (i.e., said R^{21} moiety is $-OCH_3$).

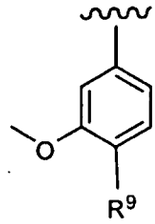
In another embodiment R^{10} is:



In another embodiment R^{10} is:



wherein the $-R^{10}-R^9$ moiety is:



In another embodiment R^{10} is aryl substituted with 1 to 3 R^{21} moieties, wherein each R^{21} moiety is the same or different halo.

In another embodiment R^{10} is aryl substituted with 1 to 3 R^{21} moieties, wherein each R^{21} moiety is F.

In another embodiment R^{10} is aryl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is halo.

In another embodiment R^{10} is aryl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is –halo, and said halo is F.

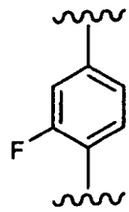
In another embodiment R^{10} is phenyl substituted with 1 to 3 R^{21} moieties, wherein each R^{21} moiety is the same or different halo.

In another embodiment R^{10} is phenyl substituted with 1 to 3 R^{21} moieties, wherein each R^{21} moiety is F.

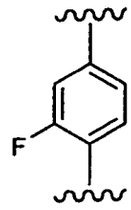
In another embodiment R^{10} is phenyl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is halo.

In another embodiment R^{10} is phenyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is –halo, and said halo is F.

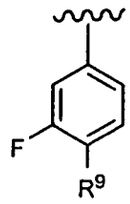
In another embodiment R^{10} is:



In another embodiment R^{10} is:



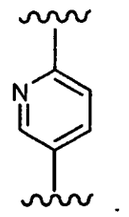
wherein the $-R^{10}$-R^9 moiety is:



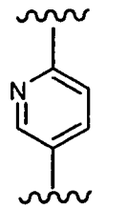
In another embodiment, R^{10} is unsubstituted heteroaryl.

In another embodiment R^{10} is unsubstituted heteroaryl wherein said heteroaryl is pyridyl.

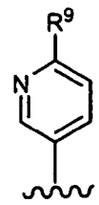
In another embodiment R^{10} is:



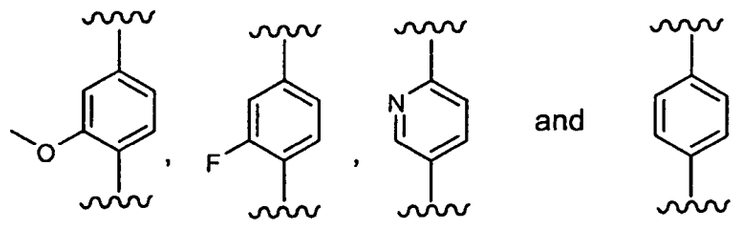
In another embodiment R^{10} is:



wherein the $-R^{10}$-R^9 moiety is:



In another embodiment R^{10} is selected from the group consisting of:



In another embodiment, R^9 is unsubstituted heteroaryl.

In another embodiment of this invention R^9 is selected from the group consisting of heteroaryl and heteroaryl substituted with 1-3 R^{21} groups, and wherein each R^{21} is independently selected.

In another embodiment, R^9 is heteroaryl which is substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, CN, NH_2, NH(alkyl), N(alkyl)$_2$, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment of this invention R^9 is selected from the group consisting of imidazolyl and imidazolyl substituted with 1-3 R^{21} groups, and wherein each R^{21} is independently selected.

In another embodiment of this invention R^9 is imidazolyl substituted with 1-3 R^{21} groups, and wherein each R^{21} is independently selected.

In another embodiment, R^9 is imidazolyl substituted with 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halo, alkyl, CN, NH_2, NH(alkyl), N(alkyl)$_2$, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment, R^9 is imidazol-1-yl.

In another embodiment, R^9 is 4-methyl-imidazol-1-yl.

In another embodiment, R^9 is 5-chloro-4-methyl-imidazol-1-yl.

In another embodiment R^{10} is selected from the group consisting of aryl and aryl substituted with one or more R^{21} groups, and R^9 is selected from the group consisting of heteroaryl and heteroaryl substituted with one or more R^{21} groups, and wherein each R^{21} is independently selected.

In another embodiment R^{10} is selected from the group consisting of phenyl and phenyl substituted with 1-3 independently selected R^{21} groups, and R^9 is selected from the group consisting of imidazolyl and imidazolyl substituted with 1-3 independently selected R^{21} groups.

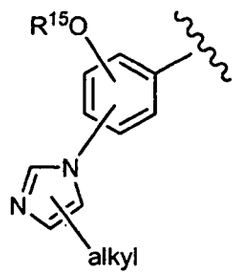
In another embodiment R^{10} is phenyl substituted with 1-3 independently selected R^{21} groups, and R^9 is selected from the group consisting of imidazolyl and imidazolyl substituted with 1-3 independently selected R^{21} groups.

In another embodiment R^{10} is selected from the group consisting of heteroaryl and heteroaryl substituted with 1-3 R^{21} groups, and the R^9 group is selected from the group consisting of heteroaryl and heteroaryl substituted with 1-3 R^{21} groups, and wherein each R^{21} is independently selected.

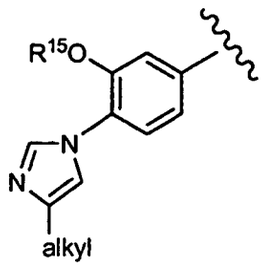
In another embodiment R^{10} is selected from the group consisting of pyridyl and pyridyl substituted with 1-3 R^{21} groups, and the R^9 group is selected from the group consisting of imidazolyl and imidazolyl substituted with 1-3 R^{21} groups, and wherein each R^{21} is independently selected.

In another embodiment R^{10} is pyridyl, and the R^9 group is imidazolyl substituted with 1-3 R^{21} groups, and wherein each R^{21} is independently selected.

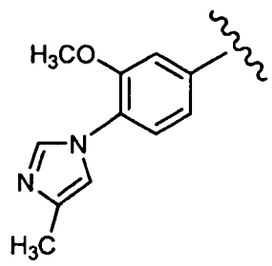
In another embodiment the R^9-R^{10}- moiety is:



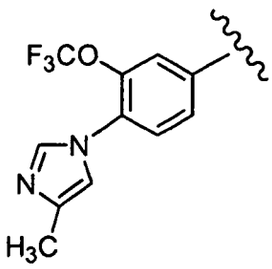
In another embodiment the R^9-R^{10}- moiety is:



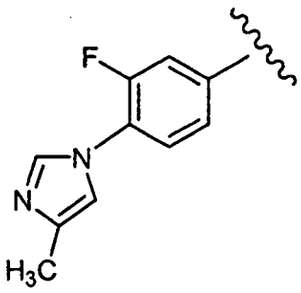
In another embodiment the R^9-R^{10}- moiety is:



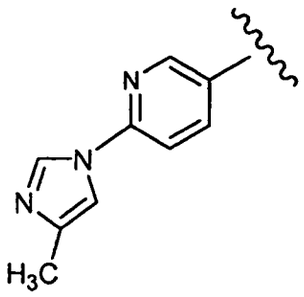
In another embodiment the R^9-R^{10}- moiety is:



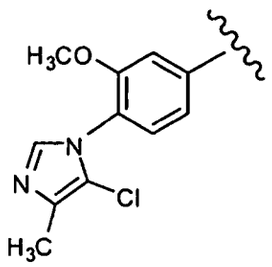
In another embodiment the R^9-R^{10}- moiety is:



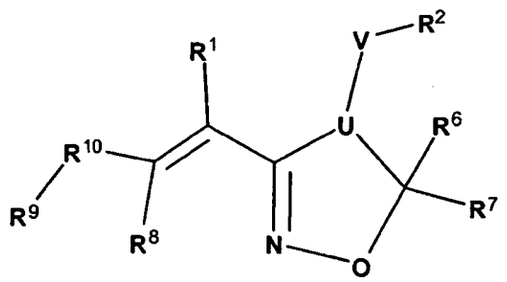
In another embodiment R^9-R^{10}- moiety is:



In another embodiment R^9-R^{10}- moiety is:

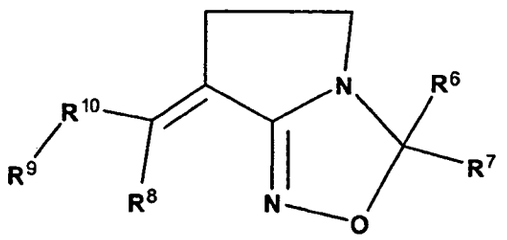


In another embodiment, the present application discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in Formula:



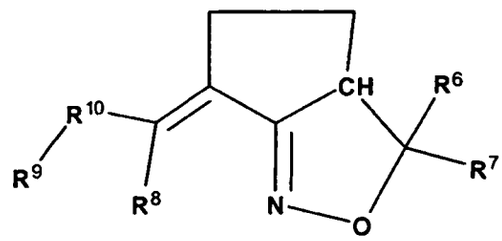
wherein the various moieties are defined above.

In another embodiment, the present application discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in Formula :



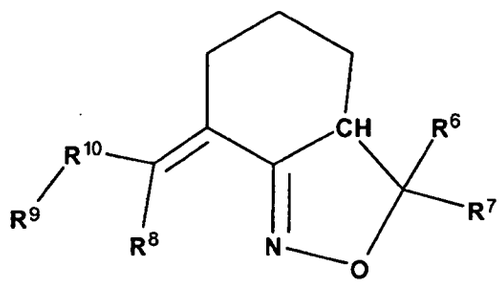
wherein the various moieties are defined above.

In another embodiment, the present application discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in Formula:



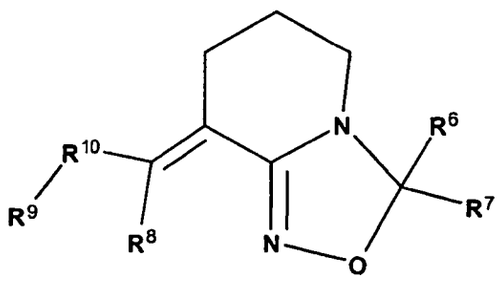
wherein the various moieties are defined above.

In another embodiment, the present application discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in Formula:



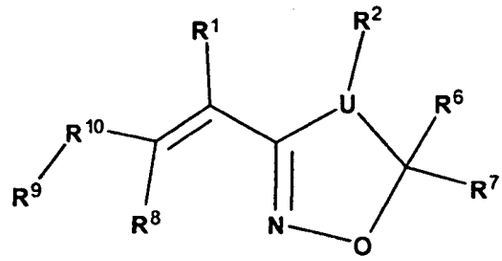
wherein the various moieties are defined above.

In another embodiment, the present application discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in Formula:



wherein the various moieties are defined above.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is alkyl;

R^6 is H;

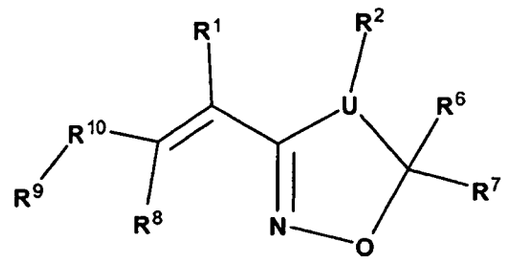
R^7 is 3-(1,1'-biphenyl)-yl;

R^8 is H;

R^{10} is phenyl; and

R^9 is imidazol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is alkyl;

R^6 is H;

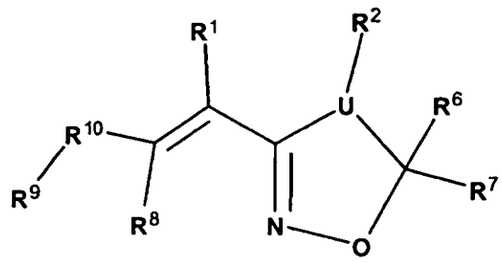
R^7 is phenyl;

R^8 is H;

R^{10} is alkoxy-substituted phenyl; and

R^9 is 4-methyl-imidazzol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is alkyl;

R^6 is H;

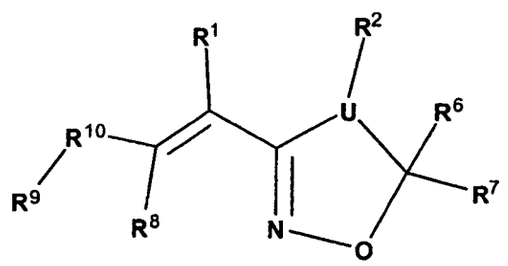
R^7 is 4-fluoro-phen-1-yl;

R^8 is H;

R^{10} is phenyl; and

R^9 is imidazol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is methyl;

R^6 is H;

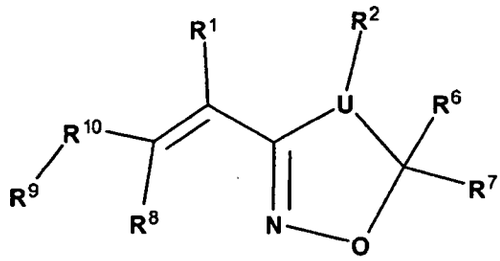
R^7 is 4-fluoro-phen-1-yl;

R^8 is H;

R^{10} is phenyl; and

R^9 is 5-chloro-4-methyl-imidazol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 and R^2 are connected to form a 5-membered ring;

R^6 is H;

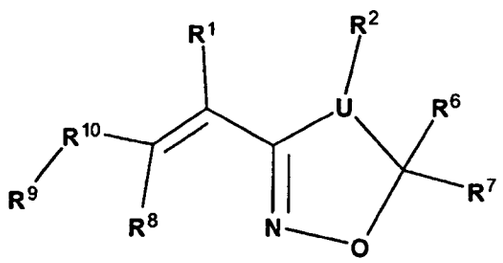
R^7 is 3-(1,1'-biphenyl)-yl;

R^8 is H;

R^{10} is phenyl; and

R^9 is imidazol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is alkyl;

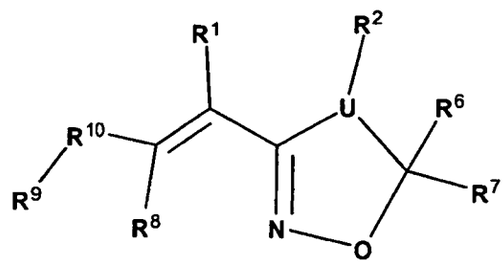
R^6 and R^7 are connected to form a 5-membered spirocyclic ring wherein said spirocyclic ring is fused with a benzo ring;

R^8 is H;

R^{10} is phenyl; and

R^9 is imidazol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is alkoxyalkyl;

R^6 is alkyl;

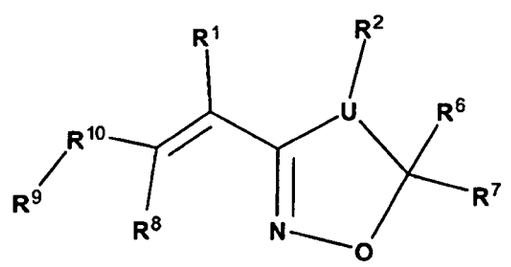
R^7 is phenyl;

R^8 is H;

R^{10} is phenyl; and

R^9 is imidazol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is arylalkyl;

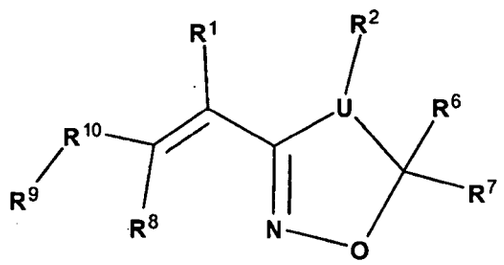
R^6 and R^7 are connected to form a 5-membered spirocyclic ring wherein said spirocyclic ring is fused with a benzo ring;

R^8 is H;

R^{10} is alkoxy-substituted phenyl; and

R^9 is imidazol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is (alkoxy)aryl-alkyl-;

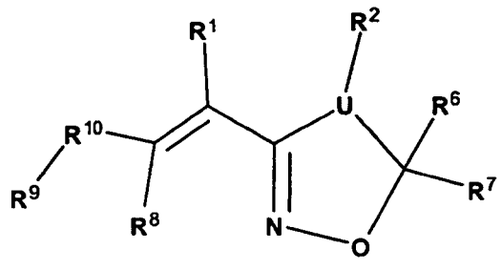
R^6 and R^7 are connected to form a 5-membered spirocyclic ring wherein said spirocyclic ring is fused with a benzo ring;

R^8 is H;

R^{10} is (alkoxy-substituted)aryl; and

R^9 is imidazol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is alkoxy-alkyl-;

R^6 is alkyl;

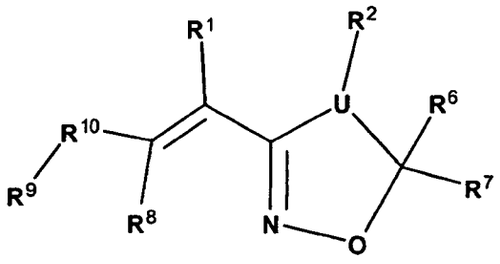
R^7 is phenyl substituted with halo;

R^8 is H;

R^{10} is (alkoxy-substituted)aryl; and

R^9 is imidazol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is alkoxy-alkyl-;

R^6 is alkyl;

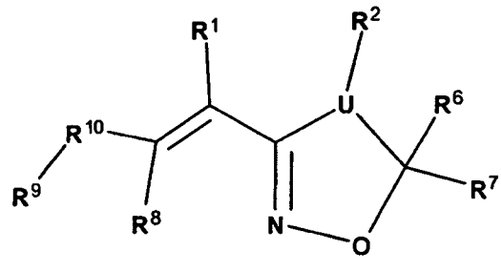
R^7 is phenyl substituted with halo;

R^8 is H;

R^{10} is (alkoxy-substituted)aryl; and

R^9 is 4-alkyl-imidazol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is alkoxy-alkyl-;

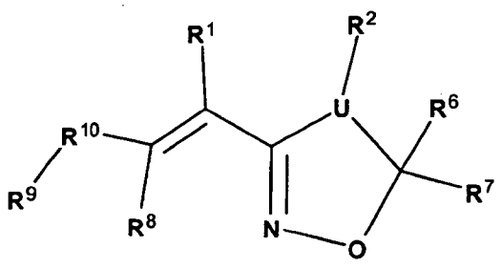
R^6 and R^7 are connected to form a 5-membered spirocyclic ring;

R^8 is H;

R^{10} is (alkoxy-substituted)aryl; and

R^9 is 4-alkyl-imidazol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is alkoxy-alkyl-;

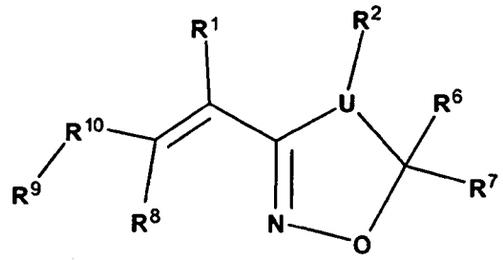
R^6 and R^7 are connected to form a 5-membered spirocyclic ring wherein said spirocyclic ring is fused with a benzo ring;

R^8 is H;

R^{10} is (alkoxy-substituted)aryl; and

R^9 is 4-alkyl-imidazol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is alkoxy-alkyl-;

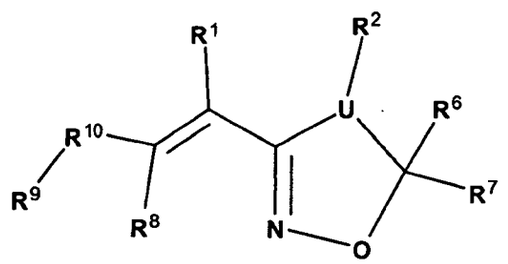
R^6 and R^7 are connected to form a 5-membered spirocyclic ring wherein said spirocyclic ring is fused with a benzo ring;

R^8 is H;

R^{10} is (alkoxy-substituted)aryl; and

R^9 is 5-halo-4-alkyl-imidazol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is alkoxy-alkyl-;

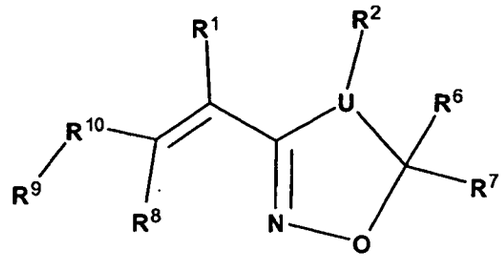
R^6 and R^7 are connected to form a 5-membered spirocyclic ring;

R^8 is H;

R^{10} is (alkoxy-substituted)aryl; and

R^9 is 4-alkyl-imidazol-1-yl.

In another embodiment, this invention discloses a compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is N;

R^1 is H;

R^2 is alkoxy-alkyl-;

R^6 is alkyl;

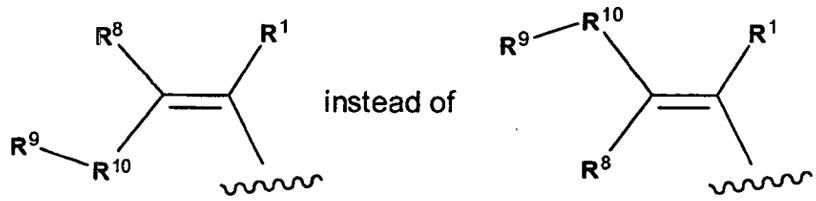
R^7 is phenyl substituted with halo;

R^8 is H;

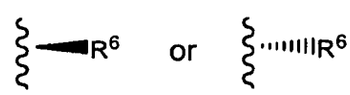
R^{10} is (alkoxy-substituted)aryl; and

R^9 is 5-halo-4-alkyl-imidazol-1-yl.

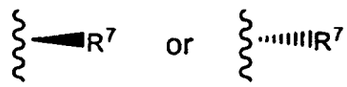
Other embodiments are directed to any one of the above embodiments wherein R^1 and R^8 cis to each other instead of trans, that is the formulas above have the moiety:



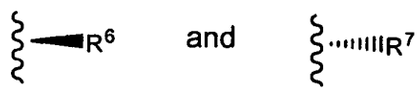
Other embodiments are directed to any one of the above embodiments wherein R^6 has the stereochemistry:



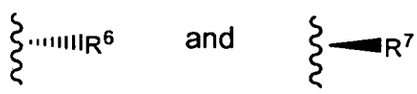
Other embodiments are directed to any one of the above embodiments wherein R^7 has the stereochemistry:



Thus Other embodiments are directed to any one of the above embodiments wherein R^6 and R^7 have the stereochemistry



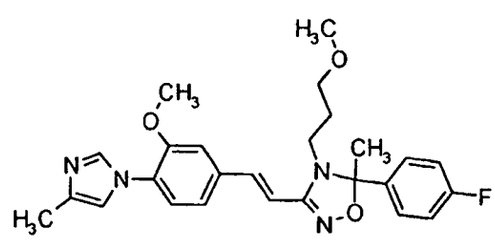
Other embodiments are directed to any one of the above embodiments wherein R^6 and R^7 have the stereochemistry

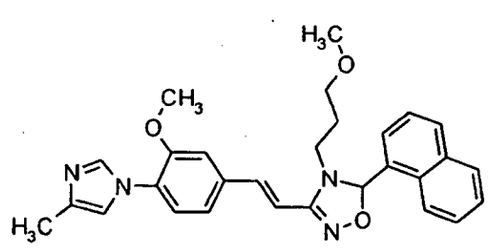


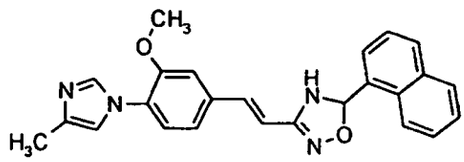
An illustrative group of compounds of the invention are shown in Table 1 (Compounds 1 to 9).

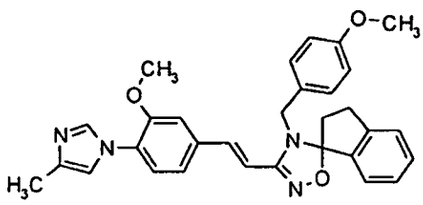
Table 1

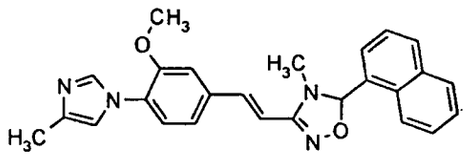
(Compounds 1 to 9)

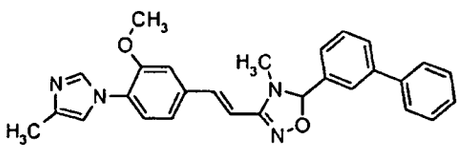


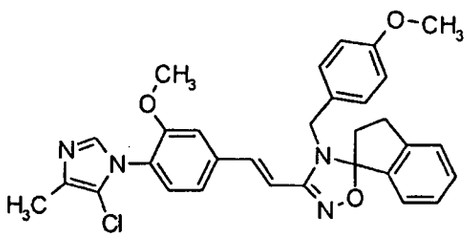


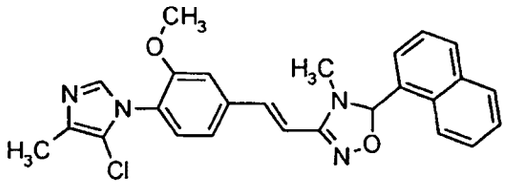




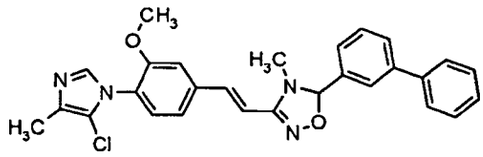






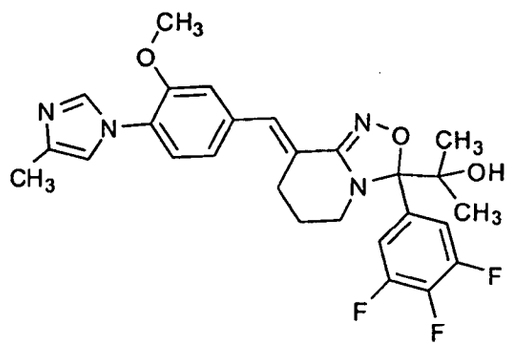


and

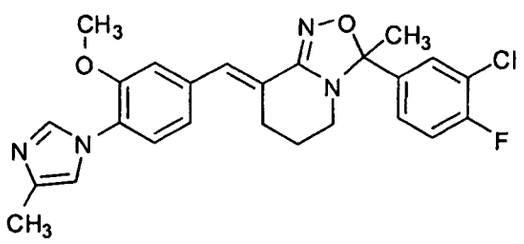


Representative compounds of the invention also include compounds 10 to 161 (Tables 3 to 13 below), 162 (Method M below), 163 (Method N below), and 164 (Method O below).

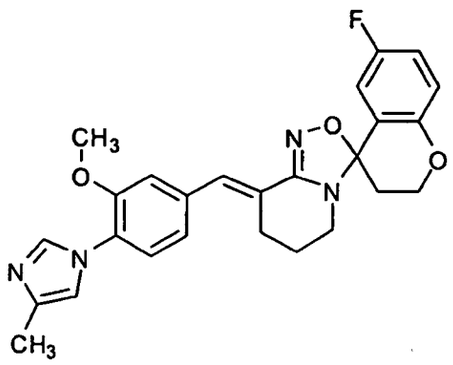
Thus, one embodiment of this invention is directed to a compound selected from the group consisting of:



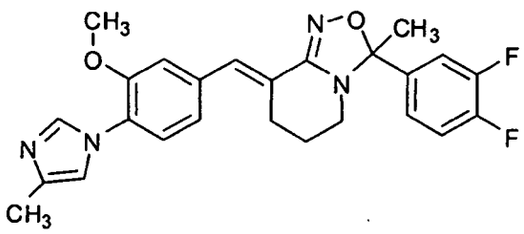
(8E)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-ALPHA,ALPHA-DIMETHYL-3-(3,4,5-TRIFLUOROPHENYL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL (ENANTIOMER A) ;



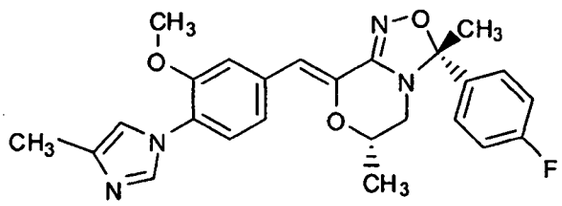
(-)-(8E)-3-(3-CHLORO-4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE (ENANTIOMER);



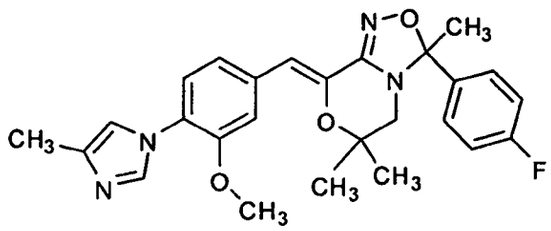
(+)-(8'E)-6-FLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHYDRO-8'-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]SPIRO[4H-1-BENZOPYRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE] (ENANTIOMER);



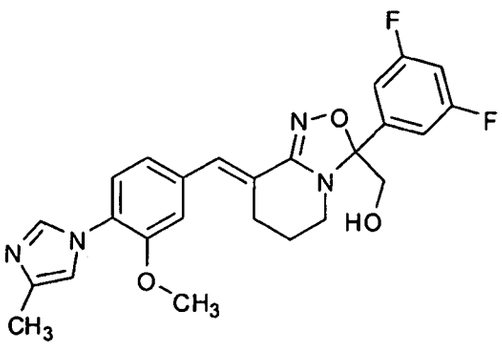
(8E)-3-(3,4-DIFLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE (ENANTIOMER A);



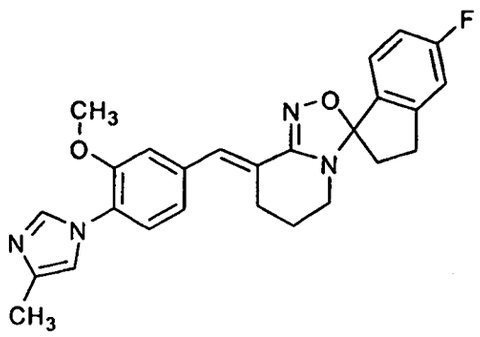
(8Z)-3(R)-(4-FLUOROPHENYL)-5,6-DIHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3,6(S)-DIMETHYL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINE;



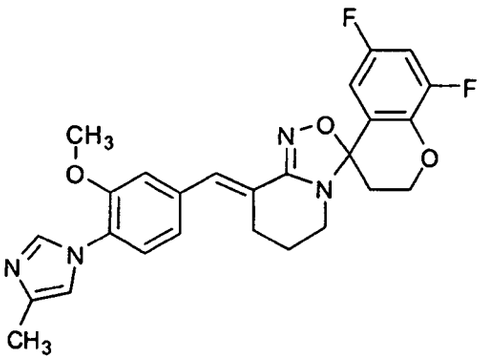
(8Z)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6-DIHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3,6,6-TRIMETHYL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINE;



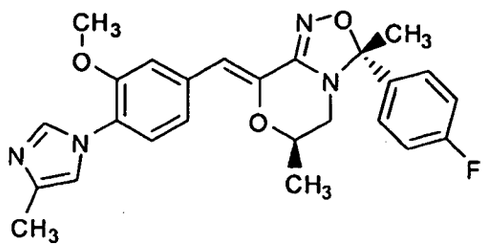
(8E)-3-(3,5-DIFLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL;



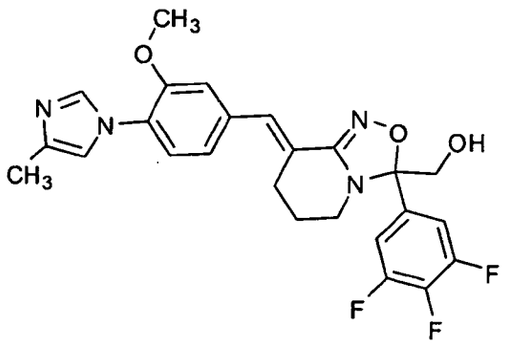
(+)-(8'E)-5-FLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHYDRO-8'-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]SPIRO[1H-INDENE-1,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE];



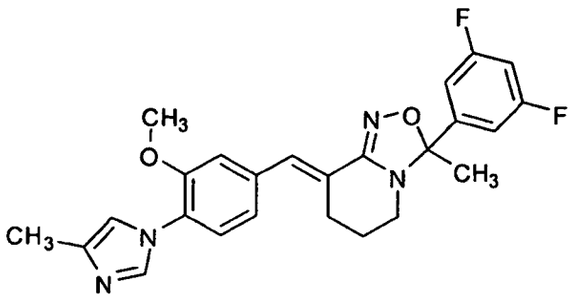
(8'E)-6,8-DIFLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHYDRO-8'-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]SPIRO[4H-1-BENZOPYRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE] (ENANTIOMER A);



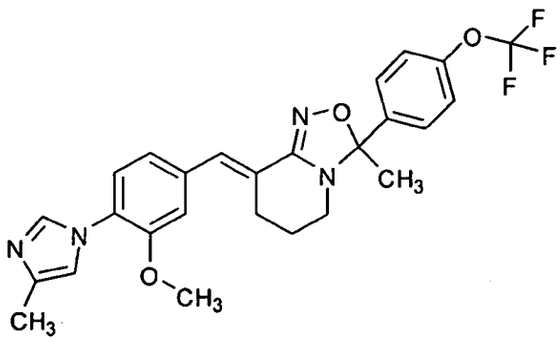
(8Z)-3(R)-(4-FLUOROPHENYL)-5,6-DIHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3,6(R)-DIMETHYL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINE;



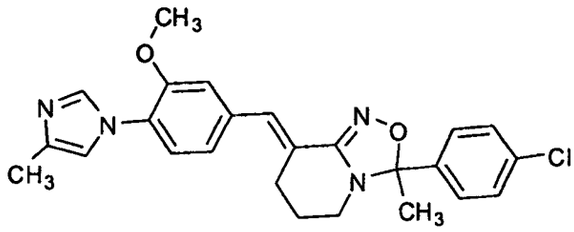
(8E)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-(3,4,5-TRIFLUOROPHENYL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL (ENANTIOMER A);



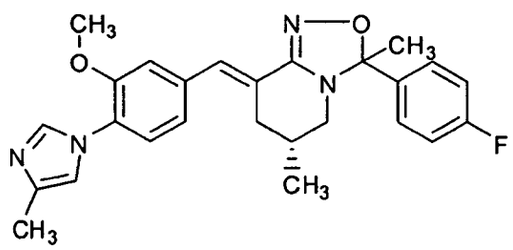
(8E)-3-(3,5-DIFLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE;



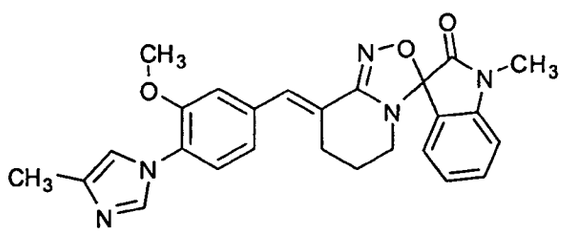
(-)-(8E)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3-[4-(TRIFLUOROMETHOXY)PHENYL]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE;



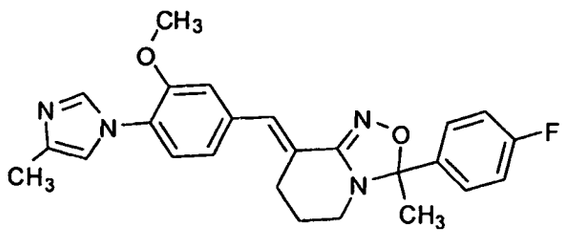
(8E)-3-(4-CHLOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE;



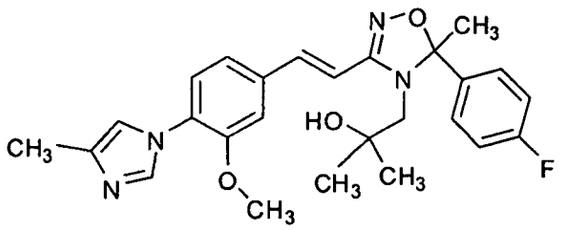
(8E)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3,6(R)-DIMETHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE (SINGLE DIASTEREOMER);



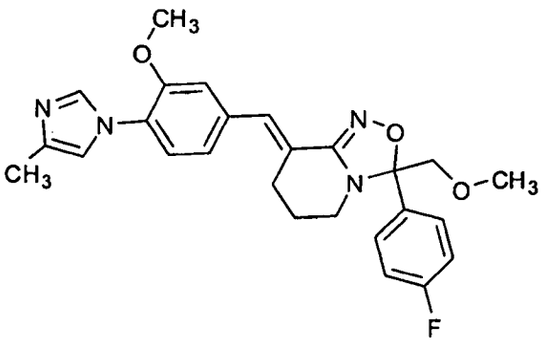
(-)-(8'E)-5',6',7',8'-TETRAHYDRO-8'-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-1-METHYLSPIRO[3H-INDOLE-3,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDIN]-2(1H)-ONE (ENANTIOMER);



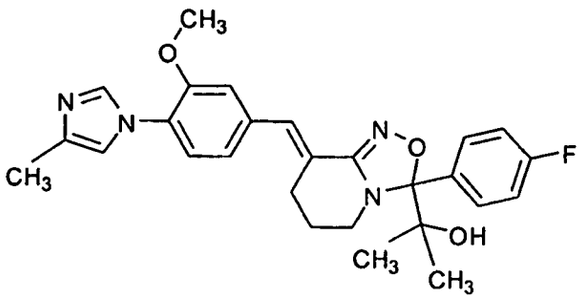
(8E)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE;



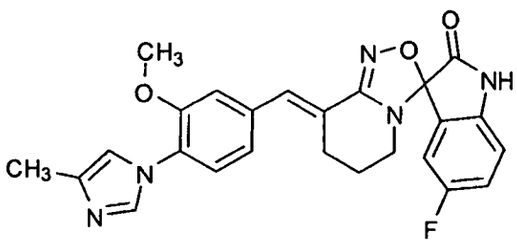
5-(4-FLUOROPHENYL)-3-[(E)-2-[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]ETHENYL]-ALPHA,ALPHA,5-TRIMETHYL-1,2,4-OXADIAZOLE-4(5H)-ETHANOL;



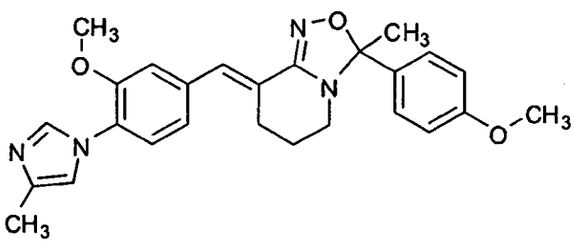
(8E)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-3-(METHOXYMETHYL)-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE;



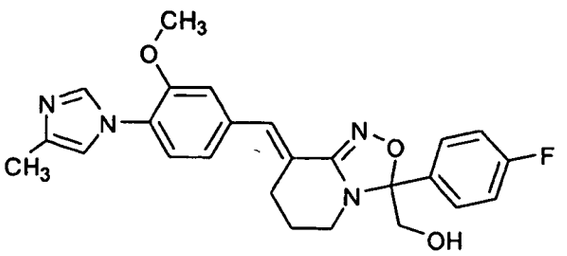
(8E)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-ALPHA,ALPHA-DIMETHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL (ENANTIOMER A);



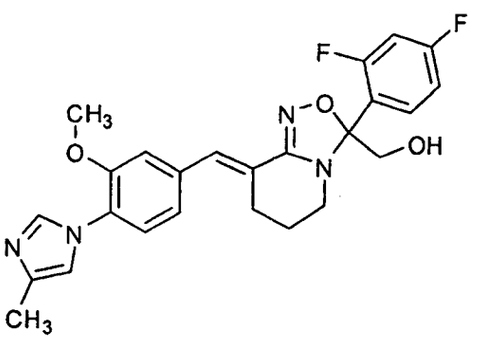
(-)-(8'E)-5-FLUORO-5',6',7',8'-TETRAHYDRO-8'-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]SPIRO[3H-INDOLE-3,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDIN]-2(1H)-ONE;



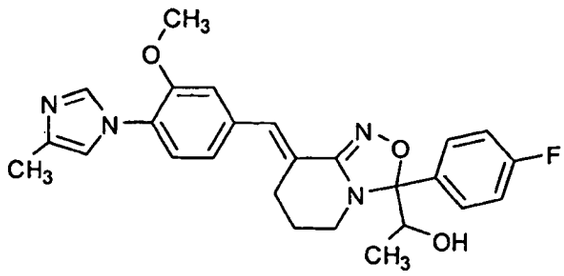
(8E)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-(4-METHOXYPHENYL)-3-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-A]PYRIDINE (ENANTIOMER B);



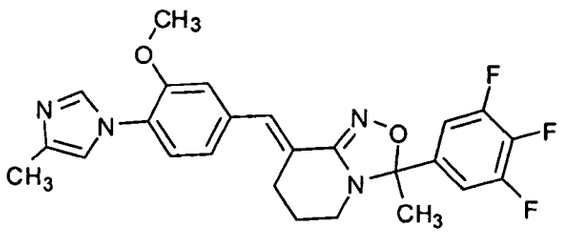
(8E)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL (ENANTIOMER A);



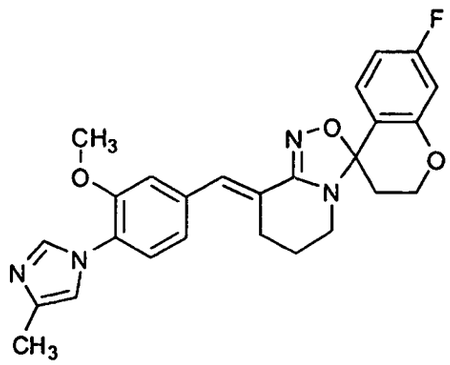
(8E)-3-(2,4-DIFLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL;



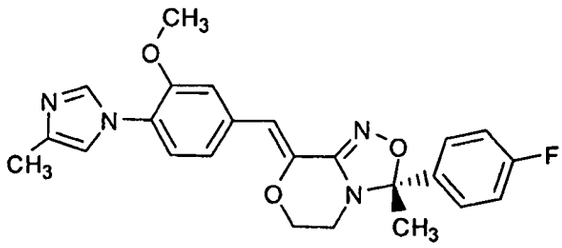
(8E)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-ALPHA-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-A]PYRIDINE-3-METHANOL (DIASTEREOMER 2);



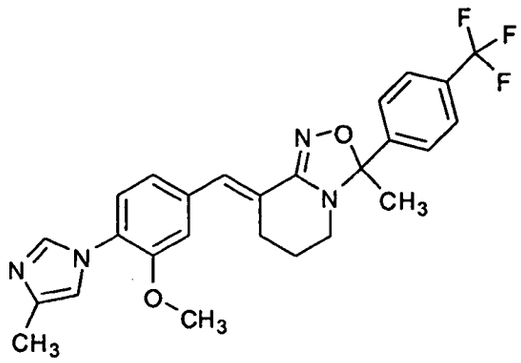
(8E)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3-(3,4,5-TRIFLUOROPHENYL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE (ENANTIOMER A);



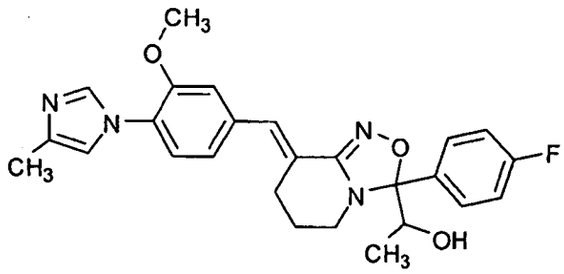
(+)-(8'E)-7-FLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHYDRO-8'-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]SPIRO[4H-1-BENZOPYRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE];



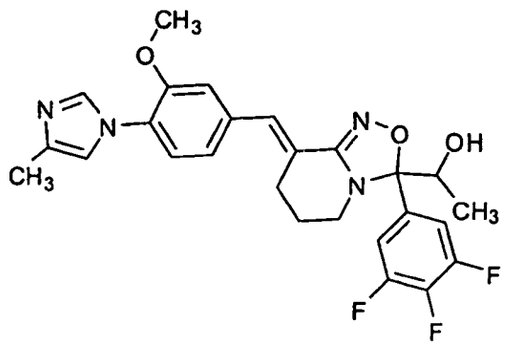
(8Z)-3(R)-(4-FLUOROPHENYL)-5,6-DIHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINE;



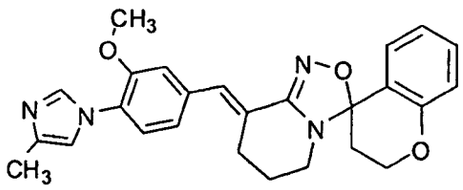
(8E)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3-[4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-A]PYRIDINE (ENANTIOMER B);



(8E)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-ALPHA-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL (DIASTEREOMER 4);

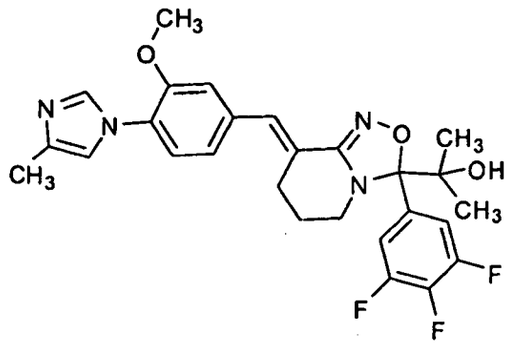


(8E)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-ALPHA-METHYL-3-(3,4,5-TRIFLUOROPHENYL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL (DIASTEREOMER 2); and



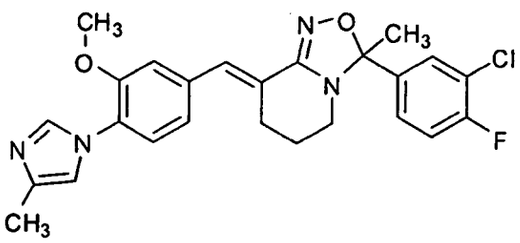
(+)-(8'E)-2,3,5',6',7',8'-HEXAHYDRO-8'-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]SPIRO[4H-1-BENZOPYRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE] (ENANTIOMER B).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



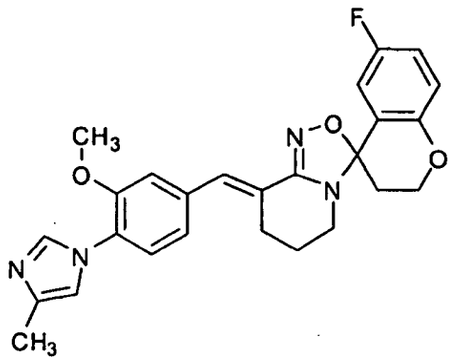
(8E)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-ALPHA,ALPHA-DIMETHYL-3-(3,4,5-TRIFLUOROPHENYL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL (ENANTIOMER A) .

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



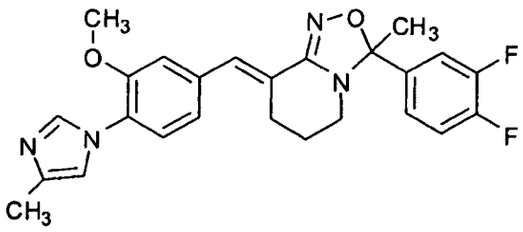
(-)-(8E)-3-(3-CHLORO-4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE (ENANTIOMER).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



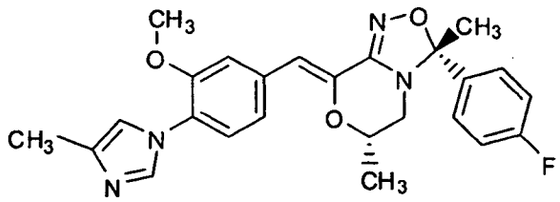
(+)-(8'E)-6-FLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHYDRO-8'-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]SPIRO[4H-1-BENZOPYRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE] (ENANTIOMER).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



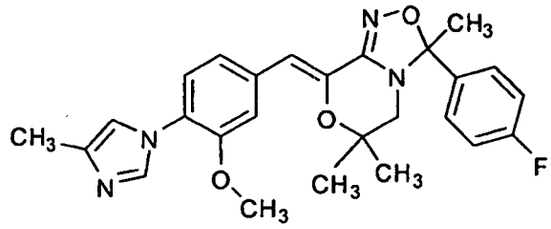
(8E)-3-(3,4-DIFLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE (ENANTIOMER A).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



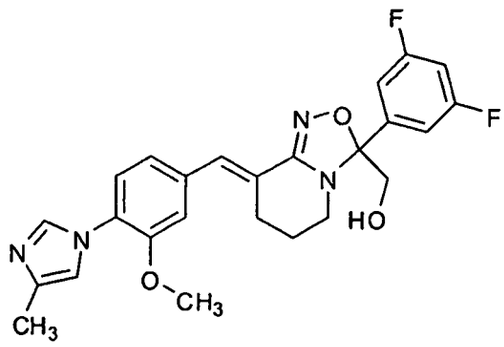
(8Z)-3(R)-(4-FLUOROPHENYL)-5,6-DIHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3,6(S)-DIMETHYL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINE.

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



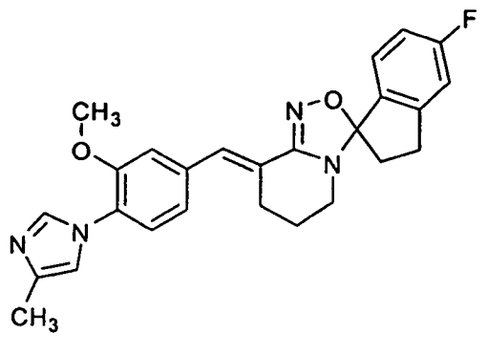
(8Z)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6-DIHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3,6,6-TRIMETHYL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINE.

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



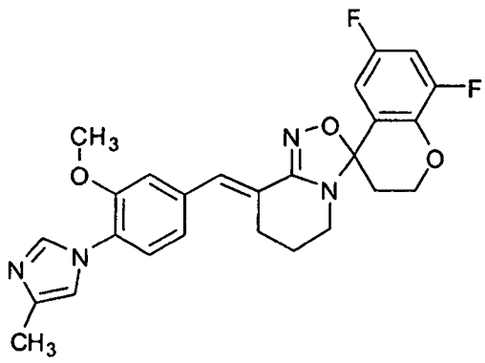
(8E)-3-(3,5-DIFLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL.

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



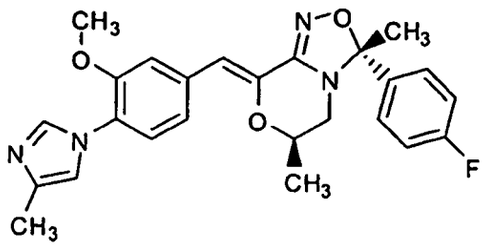
(+)-(8'E)-5-FLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHYDRO-8'-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]SPIRO[1H-INDENE-1,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE].

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



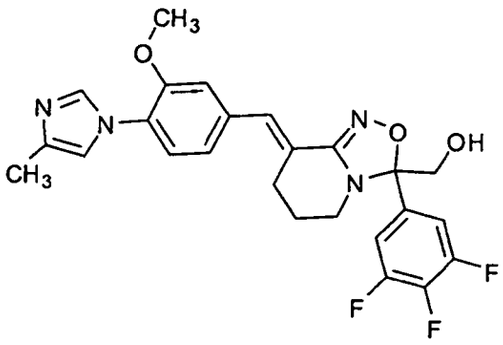
(8'E)-6,8-DIFLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHYDRO-8'-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]SPIRO[4H-1-BENZOPYRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE] (ENANTIOMER A).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



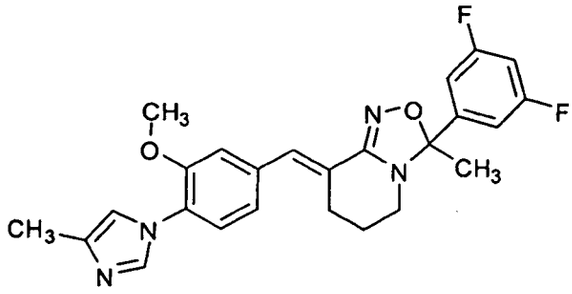
(8Z)-3(R)-(4-FLUOROPHENYL)-5,6-DIHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3,6(R)-DIMETHYL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINE.

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



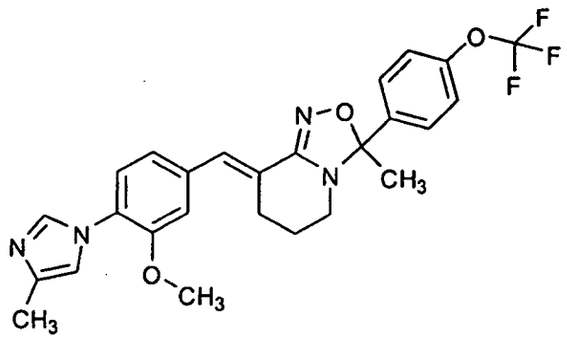
(8E)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-(3,4,5-TRIFLUOROPHENYL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL (ENANTIOMER A).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



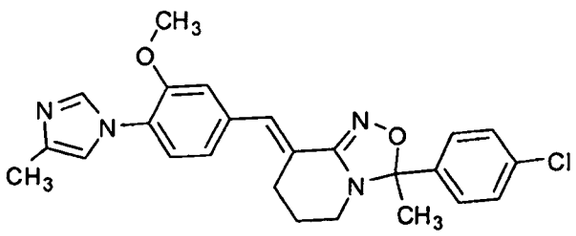
(8E)-3-(3,5-DIFLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE.

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



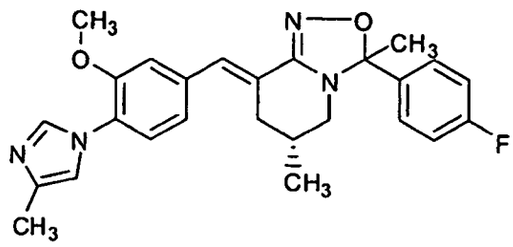
(-)-(8E)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3-[4-(TRIFLUOROMETHOXY)PHENYL]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE.

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



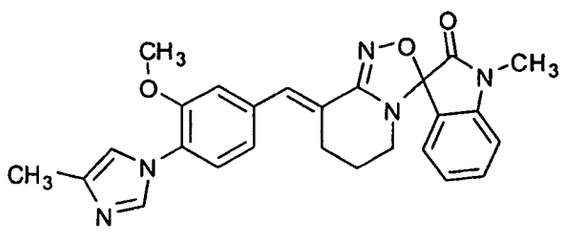
(8E)-3-(4-CHLOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE.

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



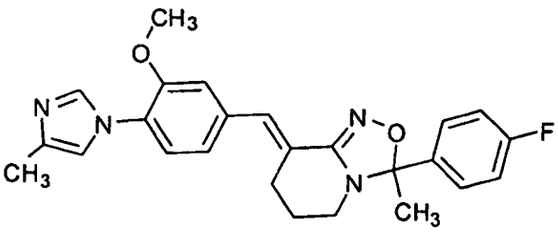
(8E)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3,6(R)-DIMETHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE (SINGLE DIASTEREOMER).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



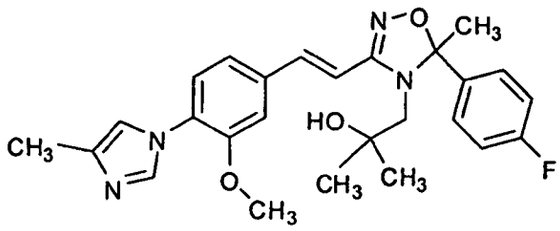
(-)-(8'E)-5',6',7',8'-TETRAHYDRO-8'-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-1-METHYLSPIRO[3H-INDOLE-3,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDIN]-2(1H)-ONE (ENANTIOMER).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



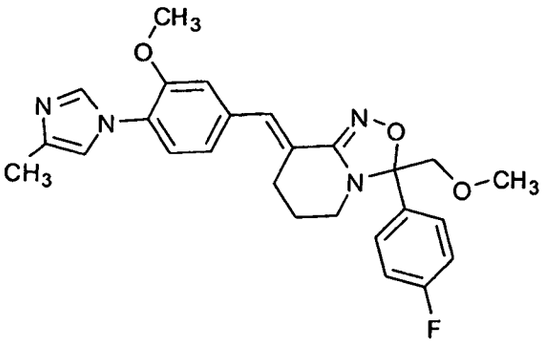
(8E)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE.

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



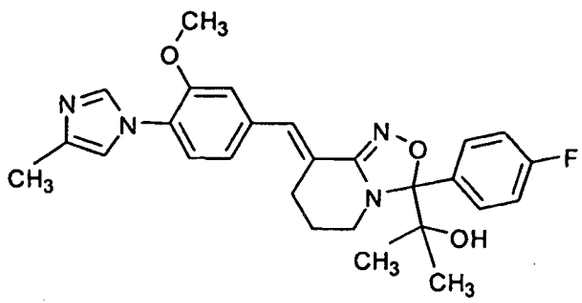
5-(4-FLUOROPHENYL)-3-[(E)-2-[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]ETHENYL]-ALPHA,ALPHA,5-TRIMETHYL-1,2,4-OXADIAZOLE-4(5H)-ETHANOL.

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



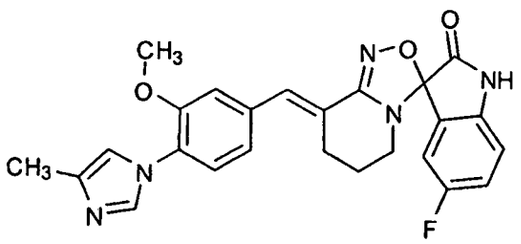
(8E)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-3-(METHOXYMETHYL)-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE.

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



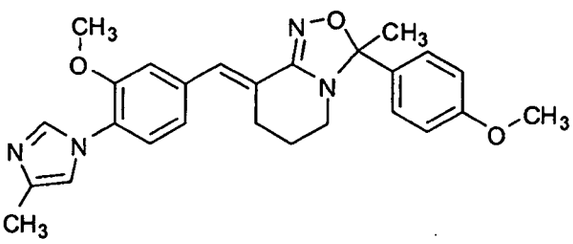
(8E)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-ALPHA,ALPHA-DIMETHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL (ENANTIOMER A).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



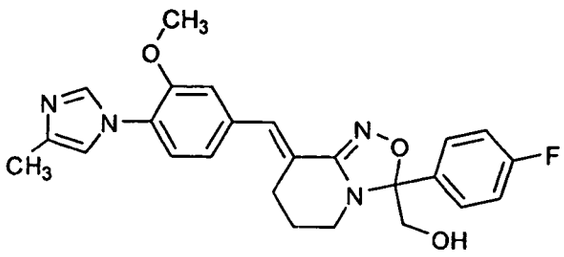
(-)-(8'E)-5-FLUORO-5',6',7',8'-TETRAHYDRO-8'-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]SPIRO[3H-INDOLE-3,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDIN]-2(1H)-ONE.

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



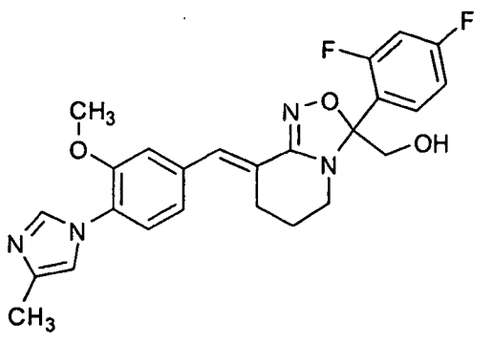
(8E)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-(4-METHOXYPHENYL)-3-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-A]PYRIDINE (ENANTIOMER B).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



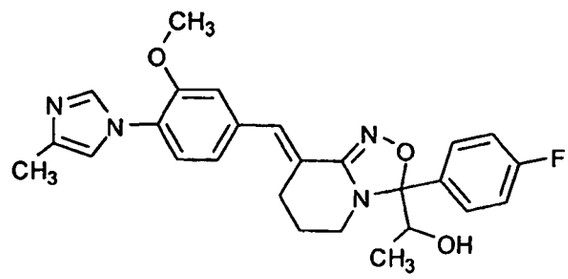
(8E)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL (ENANTIOMER A).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



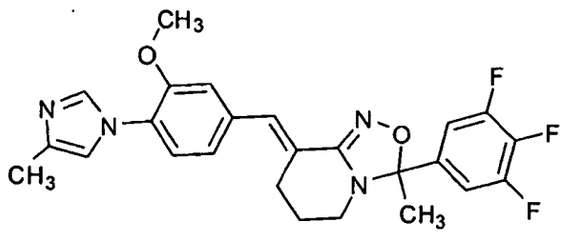
(8E)-3-(2,4-DIFLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL.

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



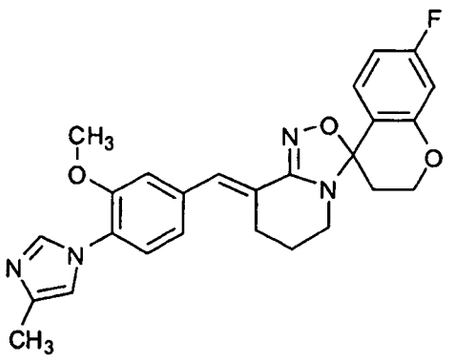
(8E)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-ALPHA-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-A]PYRIDINE-3-METHANOL (DIASTEREOMER 2).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



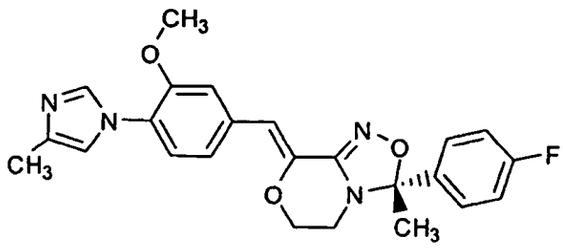
(8E)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3-(3,4,5-TRIFLUOROPHENYL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE (ENANTIOMER A).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



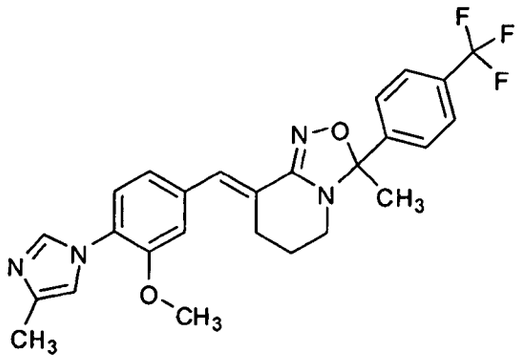
(+)-(8'E)-7-FLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHYDRO-8'-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]SPIRO[4H-1-BENZOPYRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE].

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



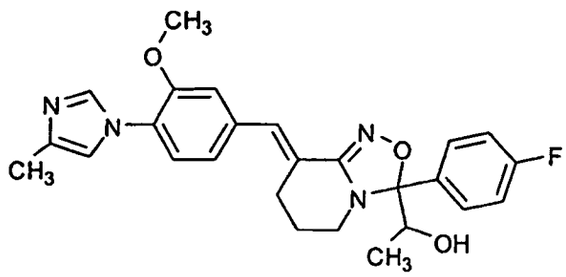
(8Z)-3(R)-(4-FLUOROPHENYL)-5,6-DIHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINE.

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



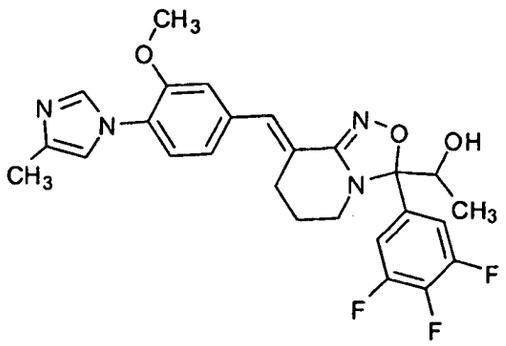
(8E)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-3-METHYL-3-[4-(TRIFLUOROMETHYL)PHENYL]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-A]PYRIDINE (ENANTIOMER B)

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



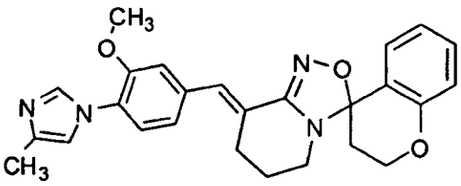
(8E)-3-(4-FLUOROPHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-ALPHA-METHYL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL (DIASTEREOMER 4).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



(8E)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-8-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]-ALPHA-METHYL-3-(3,4,5-TRIFLUOROPHENYL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE-3-METHANOL (DIASTEREOMER 2).

Another embodiment of this invention is directed to the compound:



(+)-(8'E)-2,3,5',6',7',8'-HEXAHYDRO-8'-[[3-METHOXY-4-(4-METHYL-1H-IMIDAZOL-1-YL)PHENYL]METHYLENE]SPIRO[4H-1-BENZOPYRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PYRIDINE] (ENANTIOMER B).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 1 (see Table 2).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 2 (see Table 2).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 3 (see Table 2).

Thus, another embodiment of this invention is directed to Compound 4 (see Table 2).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 5 (see Table 2).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 6 (see Table 2).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 7 (see Table 2).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 8 (see Table 2).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 9 (see Table 2).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 10 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 11 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 12 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 13 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 14 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 15 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 16 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 17 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 18 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 19 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 20 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 21 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 22 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 23 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 24 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 25 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 26 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 27 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 28 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 29 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 30 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 31 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 32 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 33 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 34 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 35 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 36 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 37 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 38 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 39 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 40 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 41 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 420 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 43 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 44 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 45 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 46 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 47 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 48 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 49 (see Table 3).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 50 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 51 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 52 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 53 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 54 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 55 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 56 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 57 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 58 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 59 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 60 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 61 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 62 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 63 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 64 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 65 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 66 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 67 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 68 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 69 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 70 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 71 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 72 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 73 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 74 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 75 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 76 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 77 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 78 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 79 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 80 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 81 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 82 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 83 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 84 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 85 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 86 (see Table 5).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 87 (see Table 5).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 88 (see Table 5).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 89 (see Table 5).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 90 (see Table 5).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 91 (see Table 5).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 92 (see Table 5).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 93 (see Table 5).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 94 (see Table 5).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 95 (see Table 5).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 96 (see Table 5).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 97 (see Table 6).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 98 (see Table 6).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 99 (see Table 6).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 100 (see Table 6).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 101 (see Table 7).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 102 (see Table 7).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 103 (see Table 8).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 104 (see Table 8).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 105 (see Table 8).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 106 (see Table 8).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 107 (see Table 9).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 108 (see Table 9).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 109 (see Table 9).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 110 (see Table 10).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 111 (see Table 10).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 112 (see Table 10).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 113 (see Table 10).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 114 (see Table 10).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 115 (see Table 10).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 116 (see Table 10).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 117 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 118 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 119 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 120 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 121 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 122 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 123 (see Table 4).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 124 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 125 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 126 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 127 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 128 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 129 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 130 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 131 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 132 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 133 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 134 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 135 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 136 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 137 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 138 (see Table 11).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 139 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 140 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 141 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 142 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 143 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 144 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 145 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 146 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 147 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 148 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 149 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 150 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 151 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 152 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 153 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 154 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 155 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 156 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 157 (see Table 12).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 158 (see Table 13).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 159 (see Table 13).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 160 (see Table 13).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 161 (see Table 13).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 162 (see Method M).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 163 (see Method N).

Another embodiment of this invention is directed to Compound 164 (see Method O).

Other embodiments of this invention are directed to pharmaceutically acceptable salts of any one of the embodiments above directed to any one of compounds 1 to 164.

Other embodiments of this invention are directed to pharmaceutically acceptable esters of any one of the embodiments above directed to any one of compounds 1 to 164.

Other embodiments of this invention are directed to solvates of any one of the embodiments above directed to any one of compounds 1 to 164.

One embodiment of this invention is directed to a compound of formula I.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula I.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutically acceptable ester of a compound of formula I.

Another embodiment of this invention is directed to a solvate of a compound of formula I.

Another embodiment of this invention is directed to a compound of formula I in isolated form.

Another embodment of this invention is directed to a compound of formula I in pure form.

Another embodiment of this invention is directed to a compound of formula I in pure and isolated form.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a pharmaceutically acceptable salt of one or more (e.g., one) compounds of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a pharmaceutically acceptable

ester of one or more (e.g., one) compounds of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a solvate of one or more (e.g., one) compounds of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I, and an effective amount of one or more (e.g., one) other pharmaceutically active ingredients (e.g.,) drugs, and a pharmaceutically acceptable carrier. Examples of the other pharmaceutically active ingredients include, but are not limited to drugs selected form the group consisting of: (a) drugs useful for the treatment of Alzheimer's disease, (b) drugs useful for inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), (c) drugs useful for treating neurodegenerative diseases, and (d) drugs useful for inhibiting gamma-secretase.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I, and effective amount of one or more BACE inhibitors, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I, and effective amount of one or more cholinesterase inhibitors (e.g., acetyl- and/or butyrylchlolinesterase inhibitors), and a pharmaceutically acceptable carrier.

The compounds of formula I can be useful as gamma secretase modulators and can be useful in the treatment and prevention of diseases such as, for example, central nervous system disorders such as Alzheimers disease and Downs Syndrome.

Thus, another embodiment of this invention is directed to a method for modulating (including inhibiting, antagonizing and the like) gamma-secretase

comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of such treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method for modulating (including inhibiting, antagonizing and the like) gamma-secretase, comprising administering an effective amount of a compound of formula I to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating one or more neurodegenerative diseases, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating one or more neurodegenerative diseases, comprising administering an effective amount of a compound of formula I to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method of inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method of inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), comprising administering an effective amount of a compound of formula I to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of a compound of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides combination therapies for (1) modulating gamma-secretase, or (2) treating one or more neurodegenerative diseases, or (3)

inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), or (4) treating Alzheimer's disease. The combination therapies are directed to methods comprising the administration of an effective amount of one or more (e.g. one) compounds of formula I and the administration of an effective amount of one or more (e.g., one) other pharmaceutical active ingredients (e.g., drugs). The compounds of formula I and the other drugs can be administered separately (i.e., each is in its own separate dosage form), or the compounds of formula I can be combined with the other drugs in the same dosage form.

Thus, other embodiments of this invention are directed to any one of the methods of treatment, or methods of inhibiting, described herein, wherein an effective amount of the compound of formula I is used in combination with an effective amount of one or more other pharmaceutically active ingredients selected from the group consisting of: BACE inhibitors (beta secretase inhibitors), muscarinic antagonists (e.g., m_1 agonists or m_2 antagonists), cholinesterase inhibitors (e.g., acetyl- and/or butyrylchlolinesterase inhibitors); gamma secretase inhibitors; gamma secretase modulators; HMG-CoA reductase inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory agents; N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; anti-amyloid antibodies; vitamin E; nicotinic acetylcholine receptor agonists; CB1 receptor inverse agonists or CB1 receptor antagonists; an antibiotic; growth hormone secretagogues; histamine H3 antagonists; AMPA agonists; PDE4 inhibitors; $GABA_A$ inverse agonists; inhibitors of amyloid aggregation; glycogen synthase kinase beta inhibitors; promoters of alpha secretase activity; PDE-10 inhibitors and cholesterol absorption inhibitors (e.g., ezetimibe).

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 *H* -inden-1-one hydrochloride, i.e., donepezil hydrochloride,

available as the Aricept® brand of donepezil hydrochloride), to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of a compound of formula I, in combination with an effective amount of one or more (e.g., one) cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 *H* -inden-1-one hydrochloride, i.e., donepezil hydrochloride, available as the Aricept® brand of donepezil hydrochloride), to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of Aβ antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more BACE inhibitors.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of Exelon (rivastigmine).

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of Cognex (tacrine).

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of a Tau kinase inhibitor.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more Tau kinase inhibitor (e.g., GSK3beta inhibitor, cdk5 inhibitor, ERK inhibitor).

This invention also provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one anti-Abeta vaccination (active immunization).

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more APP ligands.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more agents that upregulate insulin degrading enzyme and/or neprilysin.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more cholesterol lowering agents (for example, statins such as Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Mevastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, and cholesterol absorption inhibitor such as Ezetimibe).

This invention also provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more fibrates (for example, clofibrate, Clofibride, Etofibrate, Aluminium Clofibrate).

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more LXR agonists.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more LRP mimics.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more 5-HT6 receptor antagonists.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more nicotinic receptor agonists.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more H3 receptor antagonists.

This invention also provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more histone deacetylase inhibitors.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more hsp90 inhibitors.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more m1 muscarinic receptor agonists.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more

compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more 5-HT6 receptor antagonists mGluR1 or mGluR5 positive allosteric modulators or agonists

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more mGluR2/3 antagonists.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more anti-inflammatory agents that can reduce neuroinflammation.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more Prostaglandin EP2 receptor antagonists.

This invention also provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more PAI-1 inhibitors.

This invention also provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more agents that can induce Abeta efflux such as gelsolin.

This invention also provides a method of treating Downs syndrome, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating Downs syndrome, comprising administering an effective amount of a compound of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating Downs syndrome, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one)

compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 *H* -inden-1-one hydrochloride, i.e., donepezil hydrochloride, available as the Aricept® brand of donepezil hydrochloride), to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating Downs syndrome, comprising administering an effective amount of a compound of formula I, in combination with an effective amount of one or more (e.g., one) cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 *H* -inden-1-one hydrochloride, i.e., donepezil hydrochloride, available as the Aricept® brand of donepezil hydrochloride), to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating mild cognitive impairment, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating glaucoma, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating cerebral amyloid angiopathy, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating stroke, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating dementia, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating microgliosis, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating brain inflammation, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides a method of treating olfactory function loss, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I to a patient in need of treatment.

This invention also provides combinations (i.e., pharmaceutical compositions) comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 *H* -inden-1-one hydrochloride, i.e., donepezil hydrochloride, available as the Aricept® brand of donepezil hydrochloride), Aβ antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors. The pharmaceutical compositions also comprise a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also provides a kit comprising, in separate containers, in a single package, pharmaceutical compositions for use in combination, wherein one container comprises an effective amount of a compound of formula I in a pharmaceutically acceptable carrier, and another container (i.e., a second container) comprises an effective amount of another pharmaceutically active ingredient (as described above), the combined quantities of the compound of formula I and the other pharmaceutically active ingredient being effective to: (a) treat Alzheimer's disease, or (b) inhibit the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), or (c) treat neurodegenerative diseases, or (d) modulate the activity of gamma-secretase.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I), said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutically acceptable ester of a compound of formula (I), said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a solvate of a compound of formula (I), said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a compound of formula (I) in isolated form, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodment of this invention is directed to a compound of formula (I) in pure form, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a compound of formula (I) in pure and isolated form, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a pharmaceutically acceptable salt of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a pharmaceutically acceptable ester of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) and a pharmaceutically acceptable

carrier, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a solvate of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) and a pharmaceutically acceptable carrier, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I), and an effective amount of one or more (e.g., one) other pharmaceutically active ingredients (e.g., drugs), and a pharmaceutically acceptable carrier. Examples of the other pharmaceutically active ingredients include, but are not limited to drugs selected form the group consisting of: (a) drugs useful for the treatment of Alzheimer's disease, (b) drugs useful for inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), (c) drugs useful for treating neurodegenerative diseases, and (d) drugs useful for inhibiting gamma-secretase, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I), and effective amount of one or more BACE inhibitors, and a pharmaceutically acceptable carrier, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and an effective amount of one or more cholinesterase inhibitors (e.g., acetyl- and/or butyrylchlolinesterase inhibitors), and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more muscarinic antagonists (e.g., m_1 agonists or m_2 antagonists), and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of Exelon (rivastigmine), and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of Cognex (tacrine), and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of a Tau kinase inhibitor, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more Tau kinase inhibitor (e.g., GSK3beta inhibitor, cdk5 inhibitor, ERK inhibitor), and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one anti-Abeta vaccine (active immunization), and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one)

compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more APP ligands, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: consisting of: II to X, and effective amount of one or more agents that upregulate insulin degrading enzyme and/or neprilysin, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more cholesterol lowering agents (for example, statins such as Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Mevastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, and cholesterol absorption inhibitor such as Ezetimibe), and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: consisting of: II to X, and effective amount of one or more fibrates (for example, clofibrate, Clofibride, Etofibrate, Aluminium Clofibrate), and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: consisting of: II to X, and effective amount of one or more LXR agonists, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more LRP mimics, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one)

compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more 5-HT6 receptor antagonists, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: consisting of: II to X, and effective amount of one or more nicotinic receptor agonists, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more H3 receptor antagonists, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more histone deacetylase inhibitors, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more hsp90 inhibitors, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more m1 muscarinic receptor agonists, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of

one or more 5-HT6 receptor antagonists mGluR1 or mGluR5 positive allosteric modulators or agonists, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more one mGluR2/3 antagonists, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more anti-inflammatory agents that can reduce neuroinflammation, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more Prostaglandin EP2 receptor antagonists, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more PAI-1 inhibitors, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: II to X, and effective amount of one or more agents that can induce Abeta efflux such as gelsolin, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The compounds of formulas (I) selected from the group consisting of: II to X can be useful as gamma secretase modulators and can be useful in the treatment and prevention of diseases such as, for example, central nervous system disorders (such as Alzheimers disease and Downs Syndrome), and treating mild cognitive

impairment, glaucoma, cerebral amyloid angiopathy, stroke, dementia, microgliosis, brain inflammation, and olfactory function loss.

Thus, another embodiment of this invention is directed to a method for modulating (including inhibiting, antagonizing and the like) gamma-secretase comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) to a patient in need of such treatment, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a method for modulating (including inhibiting, antagonizing and the like) gamma-secretase, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula (I) to a patient in need of treatment, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating one or more neurodegenerative diseases, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) to a patient in need of treatment, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating one or more neurodegenerative diseases, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula (I) to a patient in need of treatment, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a method of inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) to a patient in need of treatment, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a method of inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula (I) to a patient in need of treatment, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) to a patient in need of treatment, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula (I) to a patient in need of treatment, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating mild cognitive impairment, glaucoma, cerebral amyloid angiopathy, stroke, dementia, microgliosis, brain inflammation, or olfactory function loss, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) to a patient in need of treatment, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating mild cognitive impairment, glaucoma, cerebral amyloid angiopathy, stroke, dementia, microgliosis, brain inflammation, or olfactory function loss, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula (I) to a patient in need of treatment, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: II to X.

This invention also provides combination therapies for (1) modulating gamma-secretase, or (2) treating one or more neurodegenerative diseases, or (3) inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or

around neurological tissue (e.g., the brain), or (4) treating Alzheimer's disease. The combination therapies are directed to methods comprising the administration of one or more (e.g. one) compounds of formula (I), and the administration of one or more (e.g., one) other pharmaceutical active ingredients (e.g., drugs). The compounds of formula (I), and the other drugs can be administered separately (i.e., each is in its own separate dosage form), or the compounds of formula (I) can be combined with the other drugs in the same dosage form.

Thus, other embodiments of this invention are directed to any one of the methods of treatment, or methods of inhibiting, described herein, wherein the compounds of formula (I) are used in combination with an effective amount of one or more other pharmaceutically active ingredients selected from the group consisting of: BACE inhibitors (beta secretase inhibitors); muscarinic antagonists (e.g., m_1 agonists or m_2 antagonists); cholinesterase inhibitors (e.g., acetyl- and/or butyrylchlolinesterase inhibitors); gamma secretase inhibitors; gamma secretase modulators; HMG-CoA reductase inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory agents; N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; anti-amyloid antibodies; vitamin E; nicotinic acetylcholine receptor agonists; CB1 receptor inverse agonists or CB1 receptor antagonists; an antibiotic; growth hormone secretagogues; histamine H3 antagonists; AMPA agonists; PDE4 inhibitors; $GABA_A$ inverse agonists; inhibitors of amyloid aggregation; glycogen synthase kinase beta inhibitors; promoters of alpha secretase activity; PDE-10 inhibitors; Exelon (rivastigmine); Cognex (tacrine); Tau kinase inhibitors (e.g., GSK3beta inhibitors, cdk5 inhibitors, or ERK inhibitors); anti-Abeta vaccine; APP ligands; agents that upregulate insulin cholesterol lowering agents (for example, statins such as Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Mevastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin); cholesterol absorption inhibitors (such as Ezetimibe); fibrates (such as, for example, for example, clofibrate, Clofibride, Etofibrate, and Aluminium Clofibrate); LXR agonists; LRP mimics; nicotinic receptor agonists; H3 receptor antagonists; histone deacetylase inhibitors; hsp90 inhibitors; m1 muscarinic receptor agonists; 5-HT6 receptor antagonists; mGluR1; mGluR5;

positive allosteric modulators or agonists; mGluR2/3 antagonists; anti-inflammatory agents that can reduce neuroinflammation; Prostaglandin EP2 receptor antagonists; PAI-1 inhibitors; and agents that can induce Abeta efflux such as gelsolin.

This invention also provides combination therapies for (1) modulating gamma-secretase, or (2) treating one or more neurodegenerative diseases, or (3) inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), or (4) treating Alzheimer's disease. The combination therapies are directed to methods comprising the administration of one or more (e.g. one) compounds of formula (I) selected from the group consisting of: II to X, and the administration of one or more (e.g., one) other pharmaceutical active ingredients (e.g., drugs). The compounds of formula II to X, and the other drugs can be administered separately (i.e., each is in its own separate dosage form), or the compounds of formula II to X can be combined with the other drugs in the same dosage form.

Thus, other embodiments of this invention are directed to any one of the methods of treatment, or methods of inhibiting, described herein, wherein the compounds of formula (I), selected from the group consisting of: II to X are used in combination with an effective amount of one or more other pharmaceutically active ingredients selected from the group consisting of: BACE inhibitors (beta secretase inhibitors), muscarinic antagonists (e.g., m_1 agonists or m_2 antagonists), cholinesterase inhibitors (e.g., acetyl- and/or butyrylchlolinesterase inhibitors); gamma secretase inhibitors; gamma secretase modulators; HMG-CoA reductase inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory agents; N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; anti-amyloid antibodies; vitamin E; nicotinic acetylcholine receptor agonists; CB1 receptor inverse agonists or CB1 receptor antagonists; an antibiotic; growth hormone secretagogues; histamine H3 antagonists; AMPA agonists; PDE4 inhibitors; $GABA_A$ inverse agonists; inhibitors of amyloid aggregation; glycogen synthase kinase beta inhibitors; promoters of alpha secretase activity; PDE-10 inhibitors; Exelon (rivastigmine); Cognex (tacrine); Tau

kinase inhibitors (e.g., GSK3beta inhibitors, cdk5 inhibitors, or ERK inhibitors); anti-Abeta vaccine; APP ligands; agents that upregulate insulin cholesterol lowering agents (for example, statins such as Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Mevastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin); cholesterol absorption inhibitors (such as Ezetimibe); fibrates (such as, for example, for example, clofibrate, Clofibride, Etofibrate, and Aluminium Clofibrate); LXR agonists; LRP mimics; nicotinic receptor agonists; H3 receptor antagonists; histone deacetylase inhibitors; hsp90 inhibitors; m1 muscarinic receptor agonists; 5-HT6 receptor antagonists; mGluR1; mGluR5; positive allosteric modulators or agonists; mGluR2/3 antagonists; anti-inflammatory agents that can reduce neuroinflammation; Prostaglandin EP2 receptor antagonists; PAI-1 inhibitors; and agents that can induce Abeta efflux such as gelsolin.

Other embodiments of this invention are directed to any one of the methods of treatment, or methods of inhibiting, described herein, wherein the compounds of formula (I), selected from the group consisting of: II to X are used in combination with an effective amount of one or more other pharmaceutically active ingredients selected from the group consisting of: BACE inhibitors (beta secretase inhibitors), muscarinic antagonists (e.g., m_1 agonists or m_2 antagonists), cholinesterase inhibitors (e.g., acetyl- and/or butyrylchlolinesterase inhibitors); gamma secretase inhibitors; gamma secretase modulators; HMG-CoA reductase inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory agents; N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; anti-amyloid antibodies; vitamin E; nicotinic acetylcholine receptor agonists; CB1 receptor inverse agonists or CB1 receptor antagonists; an antibiotic; growth hormone secretagogues; histamine H3 antagonists; AMPA agonists; PDE4 inhibitors; $GABA_A$ inverse agonists; inhibitors of amyloid aggregation; glycogen synthase kinase beta inhibitors; promoters of alpha secretase activity; PDE-10 inhibitors; and cholesterol absorption inhibitors (e.g., ezetimibe).

Other embodiments of this invention are directed to any one of the methods of treatment, or methods of inhibiting, described herein, wherein the compounds

of formula (I), selected from the group consisting of: II to X are used in combination with an effective amount of one or more other pharmaceutically active ingredients selected from the group consisting of: Exelon (rivastigmine); Cognex (tacrine); Tau kinase inhibitors (e.g., GSK3beta inhibitors, cdk5 inhibitors, or ERK inhibitors); anti-Abeta vaccine; APP ligands; agents that upregulate insulin cholesterol lowering agents (for example, statins such as Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Mevastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin);cholesterol absorption inhibitors (such as Ezetimibe); fibrates (such as, for example, for example, clofibrate, Clofibride, Etofibrate, and Aluminium Clofibrate); LXR agonists; LRP mimics; nicotinic receptor agonists; H3 receptor antagonists; histone deacetylase inhibitors; hsp90 inhibitors; m1 muscarinic receptor agonists; 5-HT6 receptor antagonists; mGluR1; mGluR5; positive allosteric modulators or agonists; mGluR2/3 antagonists; anti-inflammatory agents that can reduce neuroinflammation; Prostaglandin EP2 receptor antagonists; PAI-1 inhibitors; and agents that can induce Abeta efflux such as gelsolin.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) selected from the group consisting of: II to X, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 *H* -inden-1-one hydrochloride, i.e., donepezil hydrochloride, available as the Aricept® brand of donepezil hydrochloride), to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula (I) selected from the group consisting of: II to X, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 *H* -inden-1-one

hydrochloride, i.e., donepezil hydrochloride, available as the Aricept® brand of donepezil hydrochloride), to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) selected from the group consisting of: in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds selected from the group consisting of Aβ antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) selected from the group consisting of: II to X, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more BACE inhibitors.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula (I) selected from the group consisting of: II to X, and the Compound of Example 1, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more BACE inhibitors.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Downs syndrome, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) selected fromt the group consisting of: II to X to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Downs syndrome, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula (I) selected from the group consisting of: II to X, to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Downs syndrome, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) selected

from the group consisting of: II to X, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 *H* -inden-1-one hydrochloride, i.e., donepezil hydrochloride, available as the Aricept® brand of donepezil hydrochloride), to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Downs syndrome, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula (I) selected from the group consisting of: II to X, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 *H* -inden-1-one hydrochloride, i.e., donepezil hydrochloride, available as the Aricept® brand of donepezil hydrochloride), to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to combinations (i.e., pharmaceutical compositions) comprising an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) selected from the group consisting of: in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds selected from the group consisting of cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 *H* -inden-1-one hydrochloride, i.e., donepezil hydrochloride, available as the Aricept® brand of donepezil hydrochloride), Aβ antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors. The pharmaceutical compositions also comprise a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also provides a kit comprising, in separate containers, in a single package, pharmaceutical compositions for use in combination, wherein one container comprises an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) (e.g., compounds selected from the group consisting of: II to X in a pharmaceutically acceptable carrier, and another container (i.e., a second

container) comprises an effective amount of another pharmaceutically active ingredient (as described above), the combined quantities of the compounds of formula (I) and the other pharmaceutically active ingredient being effective to: (a) treat Alzheimer's disease, or (b) inhibit the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), or (c) treat neurodegenerative diseases, or (d) modulate the activity of gamma-secretase.

This invention also provides a kit comprising, in separate containers, in a single package, pharmaceutical compositions for use in combination, wherein one container comprises an effective amount of a compound selected from the group consisting of the compounds of formulas (I) (e.g. the compounds selected from the group consisting of: II to X) in a pharmaceutically acceptable carrier, and another container (i.e., a second container) comprises an effective amount of another pharmaceutically active ingredient (as described above), the combined quantities of the compound of formulas (I) and the other pharmaceutically active ingredient being effective to: (a) treat Alzheimer's disease, or (b) inhibit the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), or (c) treat neurodegenerative diseases, or (d) modulate the activity of gamma-secretase.

Other embodiments of this invention are directed to any one of the above methods of treatment, pharmaceutical compositions, or kits wherein the compound of formula I is any one of the compounds 1 to 164.

Other embodiments of this invention are directed to any one of the above methods of treatment, pharmaceutical compositions, or kits wherein the compound of formula I is any one of the compounds in Table 14.

Examples of cholinesterase inhibitors are tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine, pyridostigmine and neostigmine, with tacrine, donepezil, rivastigmine and galantamine being preferred.

Examples of m_1 agonists are known in the art. Examples of m_2 antagonists are also known in the art; in particular, m_2 antagonists are disclosed in US patents

5,883,096; 6,037,352; 5,889,006; 6,043,255; 5,952,349; 5,935,958; 6,066,636; 5,977,138; 6,294,554; 6,043,255; and 6,458,812; and in WO 03/031412, all of which are incorporated herein by reference.

Examples of BACE inhibitors include those described in: US2005/0119227 published 06/02/2005 (see also WO2005/016876 published 02/24/2005), US2005/0043290 published 02/24/2005 (see also WO2005/014540 published 02/17/2005), WO2005/058311 published 06/30/2005 (see also US2007/0072852 published 03/29/2007), US2006/0111370 published 05/25/2006 (see also WO2006/065277 published 06/22/2006), US Application Serial No. 11/710582 filed 02/23/2007, US2006/0040994 published 02/23/2006 (see also WO2006/014762 published 02/09/2006), WO2006/014944 published 02/09/2006 (see also US2006/0040948 published 02/23/2006), WO2006/138266 published 12/28/2006 (see also US2007/0010667 published 01/11/2007), WO2006/138265 published 12/28/2006, WO2006/138230 published 12/28/2006, WO2006/138195 published 12/28/2006 (see also US2006/0281729 published 12/14/2006), WO2006/138264 published 12/28/2006 (see also US2007/0060575 published 03/15/2007), WO2006/138192 published 12/28/2006 (see also US2006/0281730 published 12/14/2006), WO2006/138217 published 12/28/2006 (see also US2006/0287294 published 12/21/2006), US2007/0099898 published 05/03/200 (see also WO2007/050721 published 05/03/2007), WO2007/053506 published 05/10/2007 (see also US2007/099875 published 05/03/2007), U.S. Application Serial No. 11/759336 filed 06/07/2007, U.S. Application Serial No. 60/874362 filed 12/12/2006, and U.S. Application Serial No. 60/874419 filed 12/12/2006, the disclosures of each being incorporated incorporated herein by reference thereto.

As used above, and throughout this disclosure, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

"TBAF" means tetrabutyl ammonium fluoride

"At least one" means one or more than one, for example, 1, 2 or 3, or inanother example, 1 or 2, or in another example 1.

"One or more" with reference to the use of the compounds of this invention means that one or more than one compound is used, for example, 1, 2 or 3, or in another example, 1 or 2, or in another example 1.

"Patient" includes both human and animals.

"Mammal" means humans and other mammalian animals.

It is noted that the carbons of formula I and other formulas herein may be replaced with 1 to 3 silicon atoms so long as all valency requirements are satisfied.

"Alkyl" means an aliphatic hydrocarbon group which may be straight or branched and comprising about 1 to about 20 carbon atoms in the chain. Preferred alkyl groups contain about 1 to about 12 carbon atoms in the chain. More preferred alkyl groups contain about 1 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkyl chain. "Lower alkyl" means a group having about 1 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. "Alkyl" may be unsubstituted or optionally substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, aryl, cycloalkyl, cyano, hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, oxime (e.g., =N-OH), -NH(alkyl), -NH(cycloalkyl), -N(alkyl)$_2$, -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-cycloalkyl, carboxy and –C(O)O-alkyl. Non-limiting examples of suitable alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl and t-butyl.

"Alkenyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon double bond and which may be straight or branched and comprising about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkenyl groups have about 2 to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkenyl chain. "Lower alkenyl" means about 2 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. "Alkenyl" may be unsubstituted or optionally

substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl. aryl, cycloalkyl, cyano, alkoxy and –S(alkyl). Non-limiting examples of suitable alkenyl groups include ethenyl, propenyl, n-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, n-pentenyl, octenyl and decenyl.

"Alkylene" means a difunctional group obtained by removal of a hydrogen atom from an alkyl group that is defined above. Non-limiting examples of alkylene include methylene, ethylene and propylene.

"Alkynyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon triple bond and which may be straight or branched and comprising about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkynyl groups have about 2 to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 4 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkynyl chain. "Lower alkynyl" means about 2 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. Non-limiting examples of suitable alkynyl groups include ethynyl, propynyl, 2-butynyl and 3-methylbutynyl. "Alkynyl" may be unsubstituted or optionally substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of alkyl, aryl and cycloalkyl.

"Aryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 6 to about 14 carbon atoms, preferably about 6 to about 10 carbon atoms. The aryl group can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. Non-limiting examples of suitable aryl groups include phenyl and naphthyl.

"Heteroaryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 5 to about 14 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the ring atoms is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination. Preferred heteroaryls contain about 5 to about 6 ring atoms. The "heteroaryl" can be optionally

substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. The prefix aza, oxa or thia before the heteroaryl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively, is present as a ring atom. A nitrogen atom of a heteroaryl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. "Heteroaryl" may also include a heteroaryl as defined above fused to an aryl as defined above. Non-limiting examples of suitable heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridone (including N-substituted pyridones), isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, oxindolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, quinolinyl, imidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, isoquinolinyl, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl and the like. The term "heteroaryl" also refers to partially saturated heteroaryl moieties such as, for example, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl and the like.

"Aralkyl" or "arylalkyl" means an aryl-alkyl- group in which the aryl and alkyl are as previously described. Preferred aralkyls comprise a lower alkyl group. Non-limiting examples of suitable aralkyl groups include benzyl, 2-phenethyl and naphthalenylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Alkylaryl" means an alkyl-aryl- group in which the alkyl and aryl are as previously described. Preferred alkylaryls comprise a lower alkyl group. Non-limiting example of a suitable alkylaryl group is tolyl. The bond to the parent moiety is through the aryl.

"Carbocyclic" means a non-aromatic saturated or unsaturated mono- or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms. Carbocyclic rings include cycloalkyl rings and cycloalkenyl rings as defined below. Thus, examples of carbocyclic rings include bicyclic rings, such as, for example, norbornyl, adamantly, norbornenyl, and



bicyclo[3.3.1]nonane

The carbocyclic rings are optionally substituted with one or more independently selected "ring system substituents" as defined below.

"Cycloalkyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms. Preferred cycloalkyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkyl can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined above. Non-limiting examples of suitable monocyclic cycloalkyls include cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and the like. Non-limiting examples of suitable multicyclic cycloalkyls include 1-decalinyl, norbornyl, adamantyl and the like.

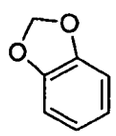
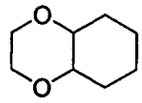
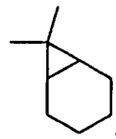
"Cycloalkylalkyl" means a cycloalkyl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting examples of suitable cycloalkylalkyls include cyclohexylmethyl, adamantylmethyl and the like.

"Cycloalkenyl" (or "carbocyclenyl") means a non-aromatic mono or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms which contains at least one carbon-carbon double bond. Preferred cycloalkenyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkenyl can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined above. Non-limiting examples of suitable monocyclic cycloalkenyls include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohepta-1,3-dienyl, and the like. Non-limiting example of a suitable multicyclic cycloalkenyl is norbornylenyl.

"Cycloalkenylalkyl" means a cycloalkenyl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting examples of suitable cycloalkenylalkyls include cyclopentenylmethyl, cyclohexenylmethyl and the like.

"Halogen" means fluorine, chlorine, bromine, or iodine. Preferred are fluorine, chlorine and bromine. "Halo" refers to fluoro, chloro, bromo or iodo.

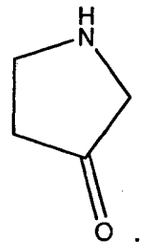
"Ring system substituent" means a substituent attached to an aromatic or non-aromatic ring system which, for example, replaces an available hydrogen on the ring system. Ring system substituents may be the same or different, each being independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkylaryl, heteroaralkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylalkynyl, alkylheteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, aryloxy, aralkoxy, acyl, aroyl, halo, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, aralkylthio, heteroaralkylthio, cycloalkyl, heterocyclyl, -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-cycloalkyl, -C(=N-CN)-NH_2, -C(=NH)-NH_2, -C(=NH)-NH(alkyl), oxime (e.g., =N-OH), Y_1Y_2N-, Y_1Y_2N-alkyl-, $Y_1Y_2NC(O)$-, $Y_1Y_2NSO_2$- and -$SO_2NY_1Y_2$, wherein Y_1 and Y_2 can be the same or different and are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, and aralkyl. "Ring system substituent" may also mean a single moiety which simultaneously replaces two available hydrogens on two adjacent carbon atoms (one H on each carbon) on a ring system. Examples of such moiety are methylene dioxy, ethylenedioxy, -$C(CH_3)_2$- and the like which form moieties such as, for example:

  and  .

"Heteroarylalkyl" means a heteroaryl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting examples of suitable heteroaryls include 2-pyridinylmethyl, quinolinylmethyl and the like.

"Heterocyclyl" means a non-aromatic saturated monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in

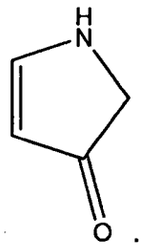
combination. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. Preferred heterocyclyls contain about 5 to about 6 ring atoms. The prefix aza, oxa or thia before the heterocyclyl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively is present as a ring atom. Any –NH in a heterocyclyl ring may exist protected such as, for example, as an -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) group and the like; such protections are also considered part of this invention. The heterocyclyl can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable monocyclic heterocyclyl rings include piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, lactam, lactone, and the like. "Heterocyclyl" may also mean a single moiety (e.g., carbonyl) which simultaneously replaces two available hydrogens on the same carbon atom on a ring system. Example of such moiety is pyrrolidone:



"Heterocyclylalkyl" means a heterocyclyl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting examples of suitable heterocyclylalkyls include piperidinylmethyl, piperazinylmethyl and the like.

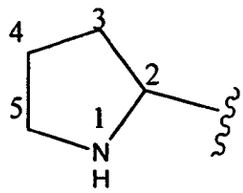
"Heterocyclenyl" means a non-aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur atom, alone or in combination, and which contains at least one carbon-carbon double bond or carbon-nitrogen double bond. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms

present in the ring system. Preferred heterocyclenyl rings contain about 5 to about 6 ring atoms. The prefix aza, oxa or thia before the heterocyclenyl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively is present as a ring atom. The heterocyclenyl can be optionally substituted by one or more ring system substituents, wherein "ring system substituent" is as defined above. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclenyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable heterocyclenyl groups include 1,2,3,4- tetrahydropyridinyl, 1,2-dihydropyridinyl, 1,4-dihydropyridinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, dihydroimidazolyl, dihydrooxazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrothiazolyl, 3,4-dihydro-2H-pyranyl, dihydrofuranyl, fluorodihydrofuranyl, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenyl, dihydrothiophenyl, dihydrothiopyranyl, and the like. "Heterocyclenyl" may also mean a single moiety (e.g., carbonyl) which simultaneously replaces two available hydrogens on the same carbon atom on a ring system. Example of such moiety is pyrrolidinone:



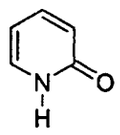
"Heterocyclenylalkyl" means a heterocyclenyl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core.

It should be noted that in hetero-atom containing ring systems of this invention, there are no hydroxyl groups on carbon atoms adjacent to a N, O or S, as well as there are no N or S groups on carbon adjacent to another heteroatom. Thus, for example, in the ring:

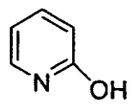


there is no -OH attached directly to carbons marked 2 and 5.

It should also be noted that tautomeric forms such as, for example, the moieties:



and



are considered equivalent in certain embodiments of this invention.

"Alkynylalkyl" means an alkynyl-alkyl- group in which the alkynyl and alkyl are as previously described. Preferred alkynylalkyls contain a lower alkynyl and a lower alkyl group. The bond to the parent moiety is through the alkyl. Non-limiting examples of suitable alkynylalkyl groups include propargylmethyl.

"Heteroaralkyl" means a heteroaryl-alkyl- group in which the heteroaryl and alkyl are as previously described. Preferred heteroaralkyls contain a lower alkyl group. Non-limiting examples of suitable aralkyl groups include pyridylmethyl, and quinolin-3-ylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Hydroxyalkyl" means a HO-alkyl- group in which alkyl is as previously defined. Preferred hydroxyalkyls contain lower alkyl. Non-limiting examples of suitable hydroxyalkyl groups include hydroxymethyl and 2-hydroxyethyl.

"Acyl" means an H-C(O)-, alkyl-C(O)- or cycloalkyl-C(O)-, group in which the various groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl. Preferred acyls contain a lower alkyl. Non-limiting examples of suitable acyl groups include formyl, acetyl and propanoyl.

"Aroyl" means an aryl-C(O)- group in which the aryl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl. Non-limiting examples of suitable groups include benzoyl and 1- naphthoyl.

"Alkoxy" means an alkyl-O- group in which the alkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable alkoxy groups include methoxy,

ethoxy, n-propoxy, isopropoxy and n-butoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

"Aryloxy" means an aryl-O- group in which the aryl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable aryloxy groups include phenoxy and naphthoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

"Aralkyloxy" means an aralkyl-O- group in which the aralkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable aralkyloxy groups include benzyloxy and 1- or 2-naphthalenemethoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

"Alkylthio" means an alkyl-S- group in which the alkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable alkylthio groups include methylthio and ethylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Arylthio" means an aryl-S- group in which the aryl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable arylthio groups include phenylthio and naphthylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Aralkylthio" means an aralkyl-S- group in which the aralkyl group is as previously described. Non-limiting example of a suitable aralkylthio group is benzylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Alkoxycarbonyl" means an alkyl-O-CO- group. Non-limiting examples of suitable alkoxycarbonyl groups include methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Aryloxycarbonyl" means an aryl-O-C(O)- group. Non-limiting examples of suitable aryloxycarbonyl groups include phenoxycarbonyl and naphthoxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Aralkoxycarbonyl" means an aralkyl-O-C(O)- group. Non-limiting example of a suitable aralkoxycarbonyl group is benzyloxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Alkylsulfonyl" means an alkyl-S(O_2)- group. Preferred groups are those in which the alkyl group is lower alkyl. The bond to the parent moiety is through the sulfonyl.

"Arylsulfonyl" means an aryl-S(O_2)- group. The bond to the parent moiety is through the sulfonyl.

The term "substituted" means that one or more hydrogens on the designated atom is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valency under the existing circumstances is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds. By "stable compound' or "stable structure" is meant a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

The term "optionally substituted" means optional substitution with the specified groups, radicals or moieties.

The term "purified", "in purified form" or "in isolated and purified form" for a compound refers to the physical state of said compound after being isolated from a synthetic process (e.g. from a reaction mixture), or natural source or combination thereof. Thus, the term "purified", "in purified form" or "in isolated and purified form" for a compound refers to the physical state of said compound after being obtained from a purification process or processes described herein or well known to the skilled artisan (e.g., chromatography, recrystallization and the like) , in sufficient purity to be characterizable by standard analytical techniques described herein or well known to the skilled artisan.

It should also be noted that any carbon as well as heteroatom with unsatisfied valences in the text, schemes, examples and Tables herein is assumed to have the sufficient number of hydrogen atom(s) to satisfy the valences.

When a functional group in a compound is termed "protected", this means that the group is in modified form to preclude undesired side reactions at the protected site when the compound is subjected to a reaction. Suitable protecting groups will be recognized by those with ordinary skill in the art as well as by

reference to standard textbooks such as, for example, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

When any variable (e.g., aryl, heterocycle, R^2, etc.) occurs more than one time in any constituent or in Formula I, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design,* (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. The term "prodrug" means a compound (e.g, a drug precursor) that is transformed *in vivo* to yield a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms (e.g., by metabolic or chemical processes), such as, for example, through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, if a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as, for example, $(C_1–C_8)$alkyl, (C_2-C_{12})alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-

(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C_1-C_2)alkylamino(C_2-C_3)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C_1-C_2)alkyl, N,N-di (C_1-C_2)alkylcarbamoyl-(C1-C2)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C_2-C_3)alkyl, and the like.

Similarly, if a compound of Formula I contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as, for example, (C_1-C_6)alkanoyloxymethyl, 1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)ethyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C_1-C_6)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C_1-C_6)alkanoyl, α-amino(C_1-C_4)alkanyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate), and the like.

If a compound of Formula I incorporates an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as, for example, R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-aminoacyl, —C(OH)C(O)OY^1 wherein Y^1 is H, (C_1-C_6)alkyl or benzyl, —$C(OY^2)Y^3$ wherein Y^2 is (C_1-C_4) alkyl and Y^3 is (C_1-C_6)alkyl, carboxy (C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_4)alkyl or mono-N—or di-N,N-(C_1-C_6)alkylaminoalkyl, —$C(Y^4)Y^5$ wherein Y^4 is H or methyl and Y^5 is mono-N— or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl, and the like.

One or more compounds of the invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace both solvated

and unsolvated forms. "Solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of suitable solvates include ethanolates, methanolates, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H_2O.

One or more compounds of the invention may optionally be converted to a solvate. Preparation of solvates is generally known. Thus, for example, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describe the preparation of the solvates of the antifungal fluconazole in ethyl acetate as well as from water. Similar preparations of solvates, hemisolvate, hydrates and the like are described by E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004); and A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). A typical, non-limiting, process involves dissolving the inventive compound in desired amounts of the desired solvent (organic or water or mixtures thereof) at a higher than ambient temperature, and cooling the solution at a rate sufficient to form crystals which are then isolated by standard methods. Analytical techniques such as, for example I. R. spectroscopy, show the presence of the solvent (or water) in the crystals as a solvate (or hydrate).

"Effective amount" with reference to the amount of a compound of formula I, or another drug, used in a pharmaceutical composition, method of treatment or kit, means a therapeutically effective amount.

"Effective amount" or "therapeutically effective amount" is meant to describe an amount of compound or a composition of the present invention effective in inhibiting the above-noted diseases and thus producing the desired therapeutic, ameliorative, inhibitory or preventative effect.

The compounds of Formula I can form salts which are also within the scope of this invention. Reference to a compound of Formula I herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic salts formed with inorganic and/or organic acids, as well as basic salts formed with inorganic and/or organic bases. In addition, when a compound of Formula I contains both a basic moiety, such as, but not limited to a pyridine or imidazole, and an acidic moiety, such as, but not limited to a carboxylic acid, zwitterions ("inner salts") may be formed and are included within the term "salt(s)" as used herein. Pharmaceutically acceptable (i.e., non-toxic, physiologically acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful. Salts of the compounds of the Formula I may be formed, for example, by reacting a compound of Formula I with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization.

Exemplary acid addition salts include acetates, ascorbates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, fumarates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, lactates, maleates, methanesulfonates, naphthalenesulfonates, nitrates, oxalates, phosphates, propionates, salicylates, succinates, sulfates, tartarates, thiocyanates, toluenesulfonates (also known as tosylates,) and the like. Additionally, acids which are generally considered suitable for the formation of pharmaceutically useful salts from basic pharmaceutical compounds are discussed, for example, by P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website). These disclosures are incorporated herein by reference thereto.

Exemplary basic salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as dicyclohexylamines, t-butyl amines, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. Basic nitrogen-containing groups may be quarternized with agents such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others.

All such acid salts and base salts are intended to be pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention and all acid and base salts are considered equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

Pharmaceutically acceptable esters of the present compounds include the following groups: (1) carboxylic acid esters obtained by esterification of the hydroxy groups, in which the non-carbonyl moiety of the carboxylic acid portion of the ester grouping is selected from straight or branched chain alkyl (for example, acetyl, n-propyl, t-butyl, or n-butyl), alkoxyalkyl (for example, methoxymethyl), aralkyl (for example, benzyl), aryloxyalkyl (for example, phenoxymethyl), aryl (for example, phenyl optionally substituted with, for example, halogen, C_{1-4}alkyl, or C_{1-4}alkoxy or amino); (2) sulfonate esters, such as alkyl- or aralkylsulfonyl (for example, methanesulfonyl); (3) amino acid esters (for example, L-valyl or L-isoleucyl); (4) phosphonate esters and (5) mono-, di- or triphosphate esters. The phosphate esters may be further esterified by, for example, a C_{1-20} alcohol or reactive derivative thereof, or by a 2,3-di (C_{6-24})acyl glycerol.

Compounds of Formula I, and salts, solvates, esters and prodrugs thereof, may exist in their tautomeric form (for example, as an amide, enol, keto or imino ether). All such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention.

The compounds of Formula I may contain asymmetric or chiral centers, and, therefore, exist in different stereoisomeric forms. It is intended that all stereoisomeric forms of the compounds of Formula I as well as mixtures thereof, including racemic mixtures, form part of the present invention. In addition, the present invention embraces all geometric and positional isomers. For example, if a compound of Formula I incorporates a double bond or a fused ring, both the cis- and trans-forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention.

Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods well known to those skilled in the art, such as, for example, by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., chiral auxiliary such as a chiral alcohol or Mosher's acid chloride), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. Also, some of the compounds of Formula I may be atropisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as part of this invention. Enantiomers can also be separated by use of chiral HPLC column.

It is also possible that the compounds of Formula I may exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within the scope of the invention. Also, for example, all keto-enol and imine-enamine forms of the compounds are included in the invention.

All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts, solvates, esters and prodrugs of the compounds as well as the salts, solvates and esters of the prodrugs), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the absence of asymmetric carbons), rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention, as are positional isomers

(such as, for example, 4-pyridyl and 3-pyridyl). (For example, if a compound of Formula I incorporates a double bond or a fused ring, both the cis- and trans-forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention. Also, for example, all keto-enol and imine-enamine forms of the compounds are included in the invention.) Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the *IUPAC* 1974 Recommendations. The use of the terms "salt", "solvate", "ester", "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate, ester and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, positional isomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

The present invention also embraces isotopically-labelled compounds of the present invention which are identical to those recited herein, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl, respectively.

Certain isotopically-labelled compounds of Formula I (e.g., those labeled with ^{3}H and ^{14}C) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^{3}H) and carbon-14 (i.e., ^{14}C) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^{2}H) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability (e.g., increased in vivo half-life or reduced dosage requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of Formula I can generally be prepared by following procedures analogous to those disclosed in the Schemes

and/or in the Examples hereinbelow, by substituting an appropriate isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

Polymorphic forms of the compounds of Formula I, and of the salts, solvates, esters and prodrugs of the compounds of Formula I, are intended to be included in the present invention.

The compounds according to the invention can have pharmacological properties; in particular, the compounds of Formula I can be modulators of gamma secretase (including inhibitors, antagonists and the like).

More specifically, the compounds of Formula I can be useful in the treatment of a variety of disorders of the central nervous system including, for example, including, but not limited to, Alzheimer's disease, AIDS-related dementia, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, retinitis pigmentosa, spinal muscular atrophy and cerebellar degeneration and the like.

Another aspect of this invention is a method of treating a mammal (*e.g.*, human) having a disease or condition of the central nervous system by administering a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound to the mammal.

A preferred dosage is about 0.001 to 500 mg/kg of body weight/day of the compound of Formula I. An especially preferred dosage is about 0.01 to 25 mg/kg of body weight/day of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound.

The compounds of this invention may also be useful in combination (administered together or sequentially) with one or more additional agents listed above.

The compounds of this invention may also be useful in combination (administered together or sequentially) with one or more compounds selected from the group consisting of Aβ antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors.

If formulated as a fixed dose, such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described herein and the other pharmaceutically active agent or treatment within its dosage range.

Accordingly, in an aspect, this invention includes combinations comprising an amount of at least one compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and an amount of one or more additional agents listed above wherein the amounts of the compounds/ treatments result in desired therapeutic effect.

The pharmacological properties of the compounds of this invention may be confirmed by a number of pharmacological assays. Certain assays are exemplified later in this document.

This invention is also directed to pharmaceutical compositions which comprise at least one compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g., magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar or lactose. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences,* 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection or addition of sweeteners and opacifiers for oral solutions,

suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas, e.g. nitrogen.

Also included are solid form preparations that are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal compositions can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

The compounds of this invention may also be delivered subcutaneously.

Preferably the compound is administered orally.

Preferably, the pharmaceutical preparation is in a unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active component, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 1 mg to about 100 mg, preferably from about 1 mg to about 50 mg, more preferably from about 1 mg to about 25 mg, according to the particular application.

The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the proper dosage regimen for a particular situation is within the skill of the art. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day as required.

The amount and frequency of administration of the compounds of the invention and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as

age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. A typical recommended daily dosage regimen for oral administration can range from about 1 mg/day to about 500 mg/day, preferably 1 mg/day to 200 mg/day, in two to four divided doses.

Another aspect of this invention is a kit comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

Yet another aspect of this invention is a kit comprising an amount of at least one compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug of said compound and an amount of at least one additional agent listed above, wherein the amounts of the two or more ingredients result in desired therapeutic effect.

The invention disclosed herein is exemplified by the following preparations and examples which should not be construed to limit the scope of the disclosure. Alternative mechanistic pathways and analogous structures will be apparent to those skilled in the art. Reagents and reaction conditions can be changed according to the knowledge of those skilled in the art.

Where NMR data are presented, ^1H spectra were obtained on either a Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H), Varian Gemini-300 (300 MHz) or XL-400 (400 MHz) and are reported as ppm down field from Me_4Si with number of protons, multiplicities, and coupling constants in Hertz indicated parenthetically. Where LC/MS data are presented, analyses was performed using an Applied Biosystems API-100 mass spectrometer and Shimadzu SCL-10A LC column: Altech platinum C18, 3 micron, 33mm x 7mm ID; gradient flow: 0 min – 10% CH_3CN, 5 min – 95% CH_3CN, 7 min – 95% CH_3CN, 7.5 min – 10% CH_3CN, 9 min – stop. The observed parent ion is given.

The following solvents and reagents may be referred to by their abbreviations in parenthesis:

Thin layer chromatography: TLC

dichloromethane: CH_2Cl_2

ethyl acetate: AcOEt or EtOAc

methanol: MeOH

trifluoroacetate: TFA

triethylamine: Et_3N or TEA

butoxycarbonyl: n-Boc or Boc

nuclear magnetic resonance spectroscopy: NMR

liquid chromatography mass spectrometry: LCMS

high resolution mass spectrometry: HRMS

milliliters: mL

millimoles: mmol

microliters: μl

grams: g

milligrams: mg

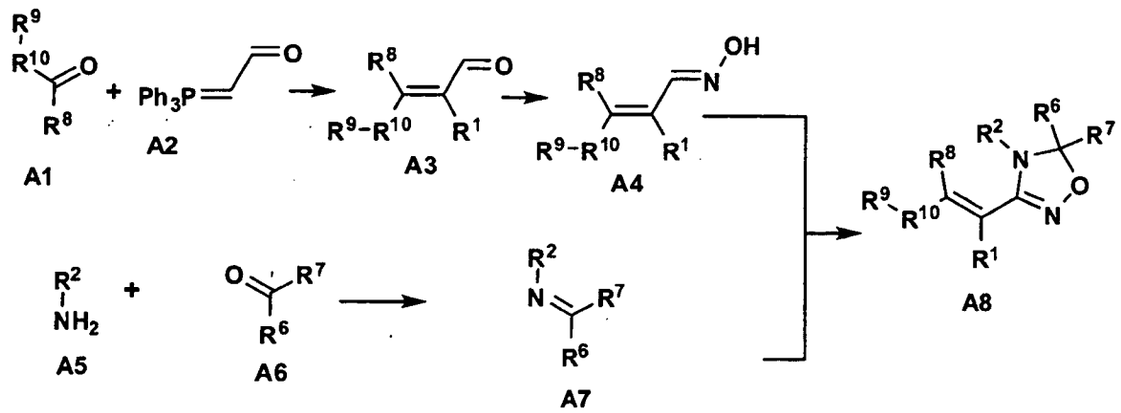
room temperature or rt (ambient): about 25°C.

N-bromosuccinimide: NBS

N-chlorosuccinimide: NCS

EXAMPLES

Method A



Method A, Step 1

The following method was adapted for the oxadiazoline synthesis (Tsuge, Otohiko; Kanemasa, Shuji; Suga, Hiroyuki; Nakagawa, Norihiko. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* (1987), 60(7), 2463-73).

Compound **A1** (R^8 = H, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methylimidazol-1-yl), 3g) and **A2** (4.2 g) in 135 ml of anhydrous THF was heated at 100°C in a sealed tube under nitrogen overnight. Solvent was evaporated and residue chromatographed using a silica gel column eluted with EtOAc / Hexane to give 2.7 g of **A3** (R^1 = H, R^8 = H, R^{10} = 3-OMePhenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl)).

Method A, Step 2

A3 (R^1 = H, R^8 = H, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl), 2.7 g) and potassium acetate (1.4 g) in 120 mL MeOH was cooled to 0°C before hydoxylamine hydrochloride (1 g) was added. The reaction mixture was stirred for 90 min before the solvent was evaporated. The residue was partitioned in EtOAc and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4. The crude was purified on C18 reverse phase column to give 1g of **A4** (R^1 = H, R^8 = H, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl)).
MS (M+1): 258.

Method A, Step 3

A mixture of **A5** (R^2 = 3-MeO-propyl, 3 mL) and **A6** (R^6 = Me, R^7 = p-F-phenyl, 1.2 mL) in a sealed tube was heated at 50°C with 2g of 4Å molecular sieves under nitrogen for 3h and r.t. for 72 h. The volatile was removed to give **A7** (R^2 = 3-MeO-Propyl, R^6 = Me, R^7 = p-F-Phenyl) as an oil which was used for next step without further purification.

Method A, Step 4

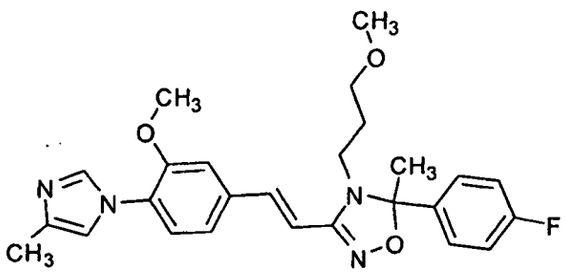
A mixture of **A4** (R^1 = H, R^8 = H, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl), 100 mg), N-Chlorosuccinimide (51.9 mg) and pyridine (8 uL) in 1.2

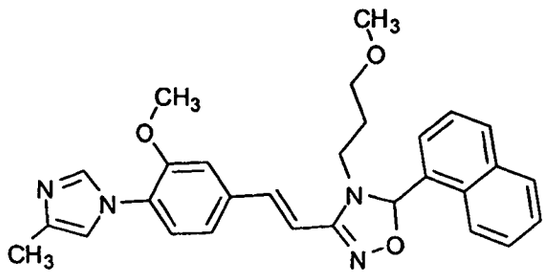
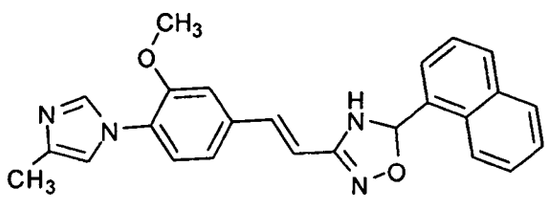
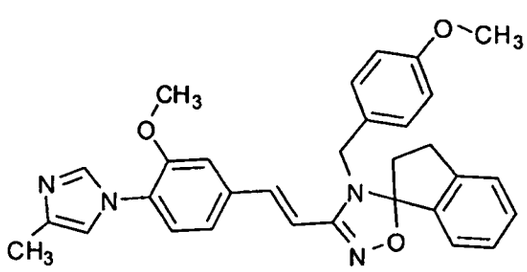
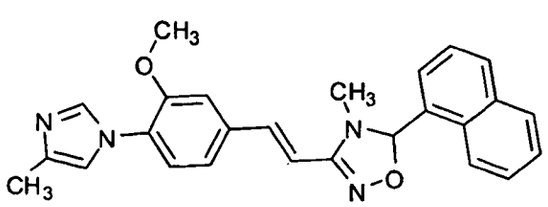
mL of DCM was stirred at r.t. for 10 min followed by addition of **A7** (R^2 = 3-OMePropyl, R^6 = Me, R^7 = p-F-Phenyl) and TEA (0.8 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. overnight before it was diluted with DCM, washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed and residue purified via a reverse phase column eluted with MeCN / Water with 0.1% formic acid to give product **A8** (R^1 = H, R^2 = 3-OMePropyl, R^6 = Me, R^7 = p-F-Phenyl, R^8 = H, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl).

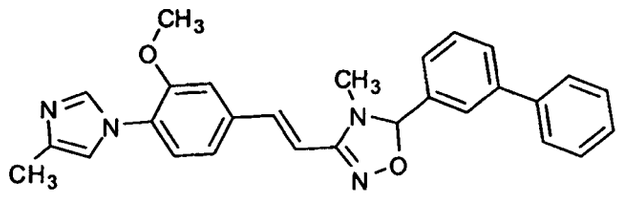
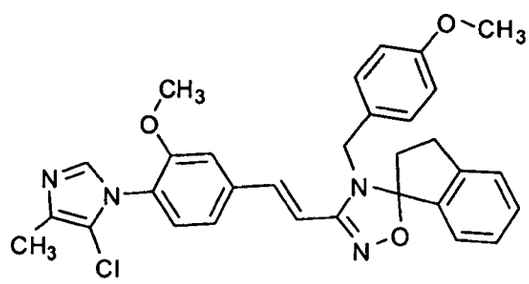
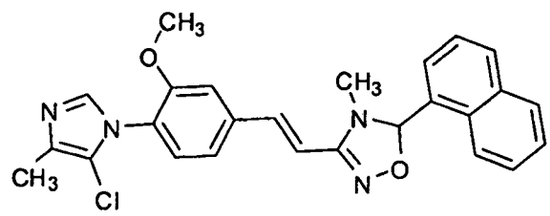
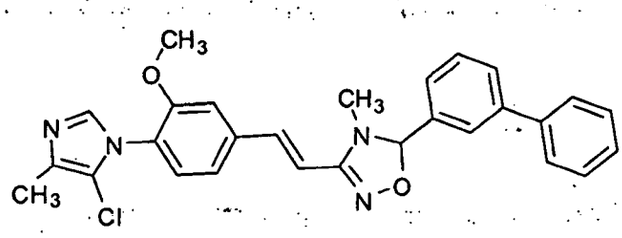
^{1}H NMR (CDCl3, ppm): 7.96 (br, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.48-7.44 (d, 1H), 7.27-7.5 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.09-7.05 (t, 1H), 6.96 (br, 1H), 6.57-6.53 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.29-3.14 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.55 (br, 2H). MS (ES-LCMS, M+1) 465.

The compounds in Table 2 were synthesized using methods similar to that of Method A.

Table 2

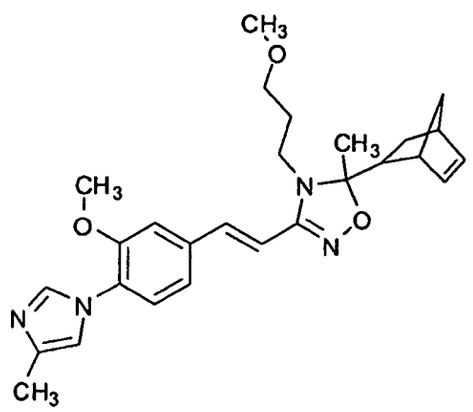
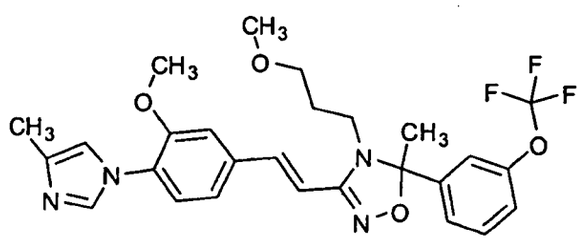
Compound No.	Structure	Obs. Mass
1		465.3

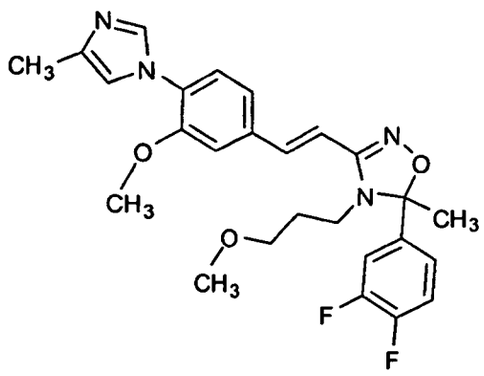
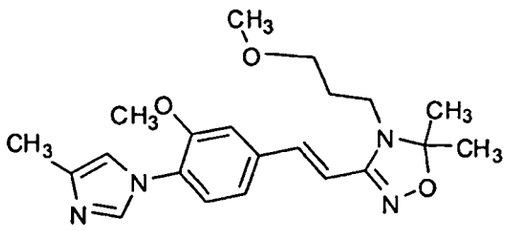
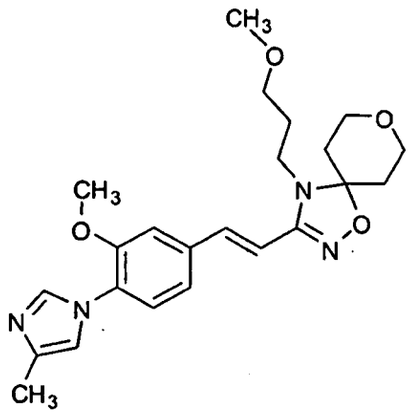
2		483.3
3		411.2
4		507.3
5		425.2

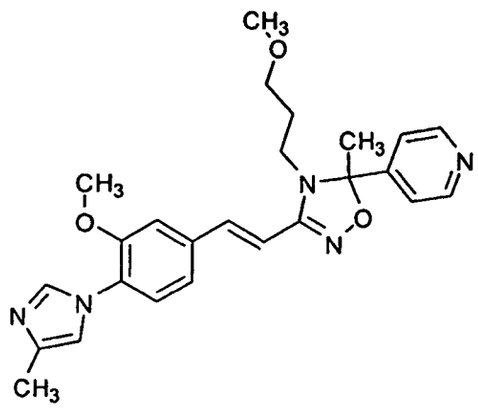
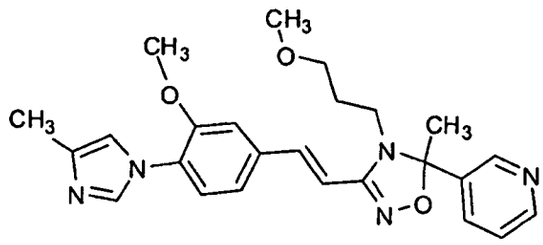
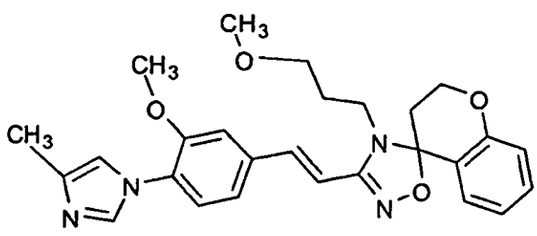
6		451.2
7		541.3
8		459.3
9		485.3

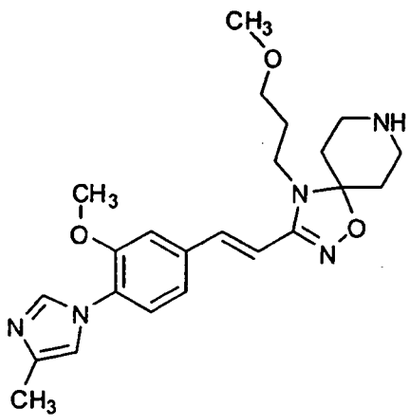
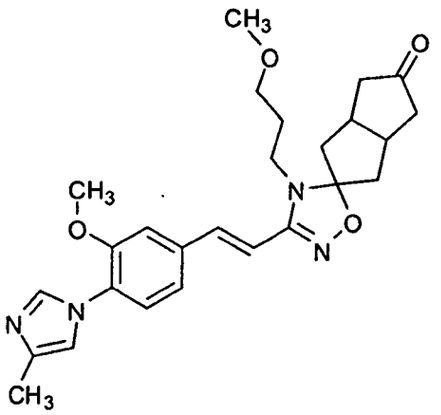
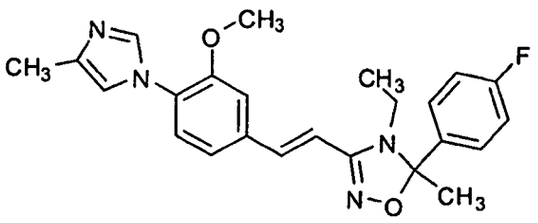
The compounds in Table 3 were synthesized using methods similar to that of Method A. In Table 3 "#" means compound number

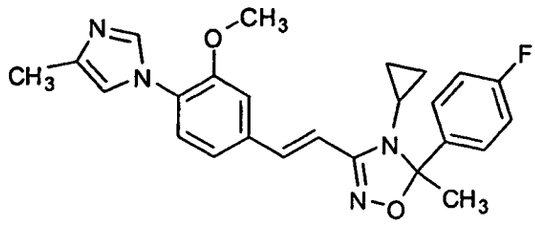
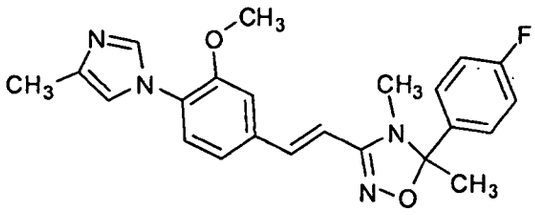
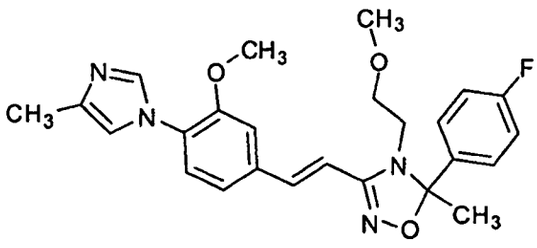
Table 3

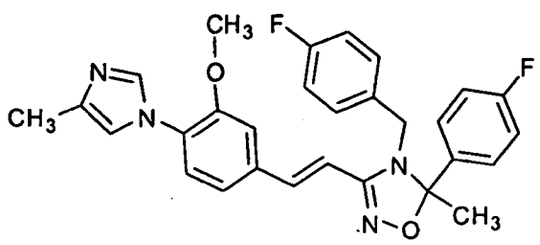
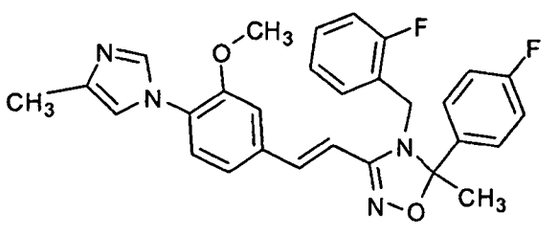
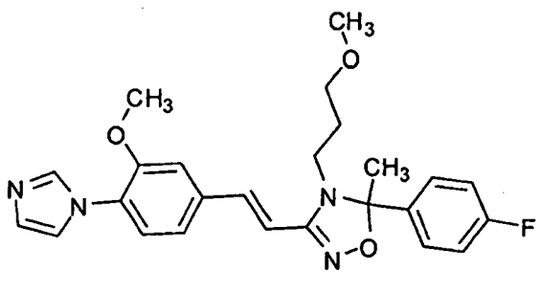
#	Structure	Ret. Time (min) Obs. Mass
10		3.28 463.3
11		0.7 531.3

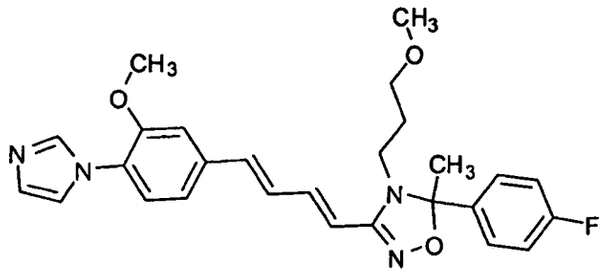
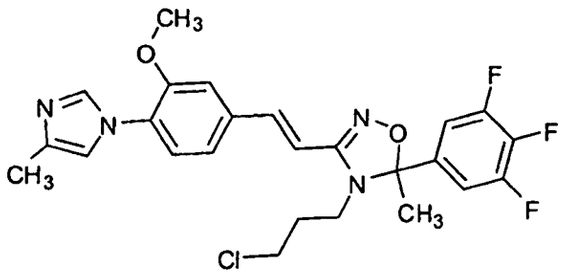
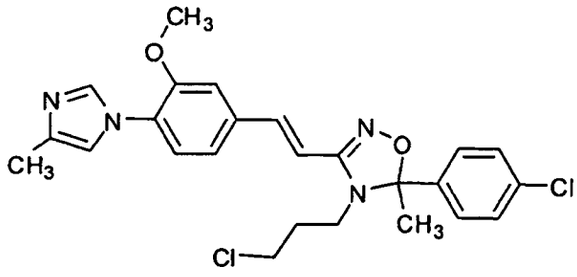
12		3 483.3
13		6 385.2
14		2.3 427.2

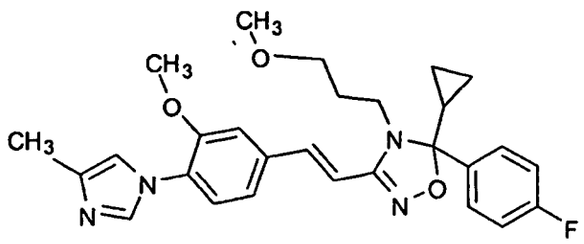
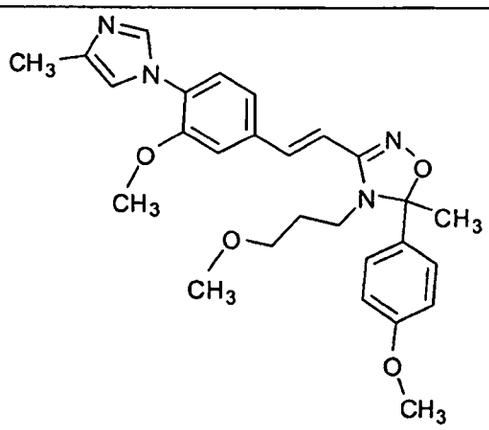
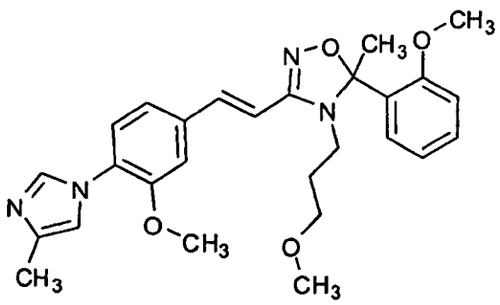
15		2.5 448.3
16		1.8 448.3
17		2.9 475.3

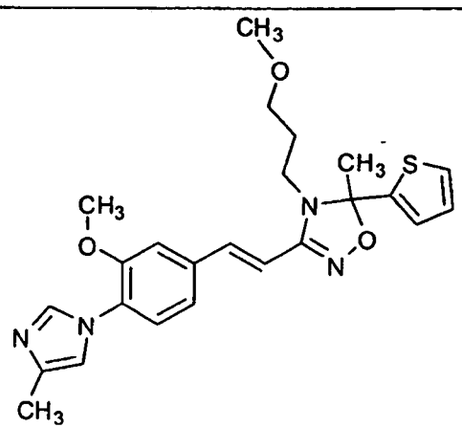
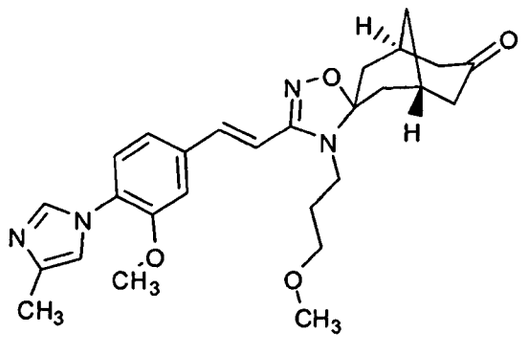
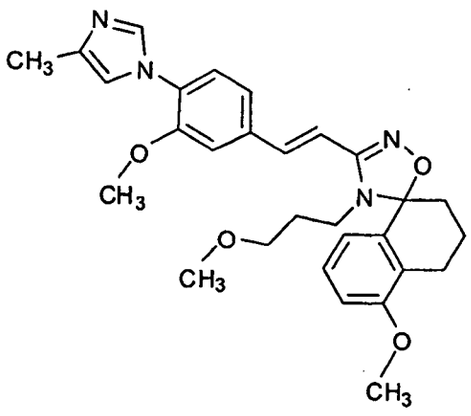
18		5.2 426.2
19		5.2 465.3
20		0.7 421.2

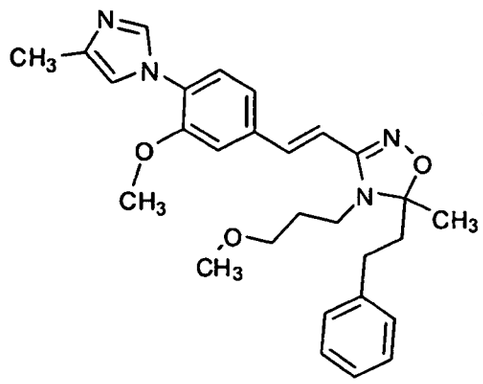
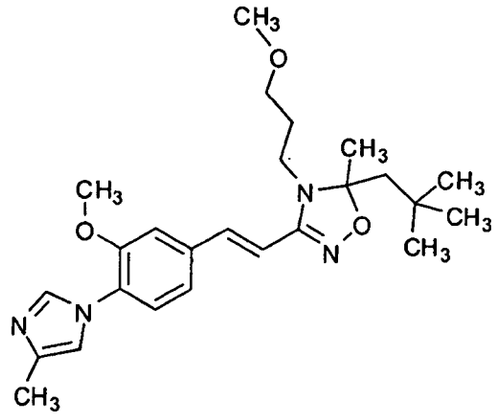
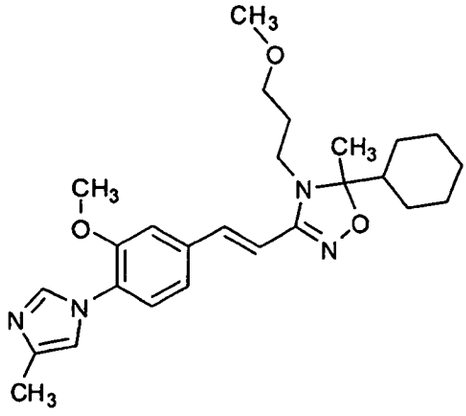
21		4.2 433.2
22		4.01 407.2
23		4 451.3

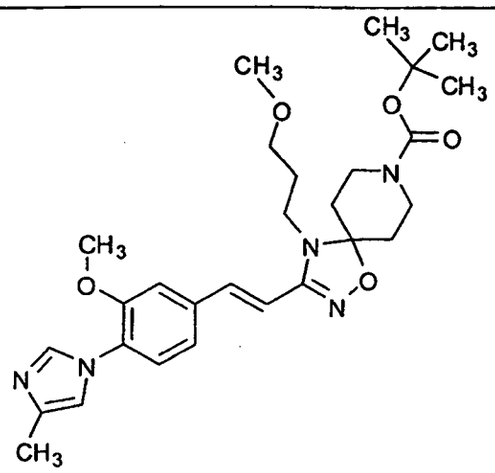
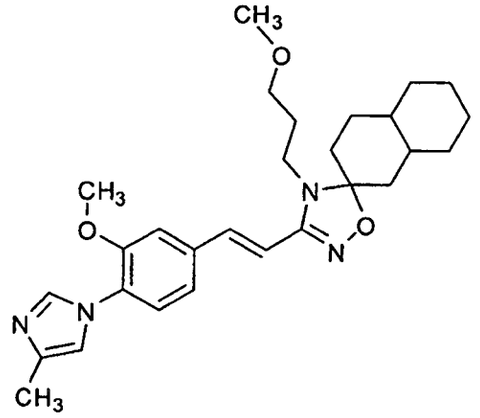
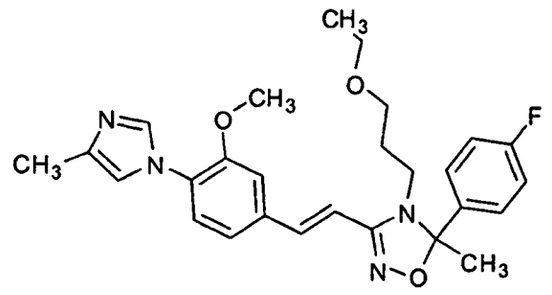
24		4.4 501.3
25		4.4 501.3
26		2.91 451.2

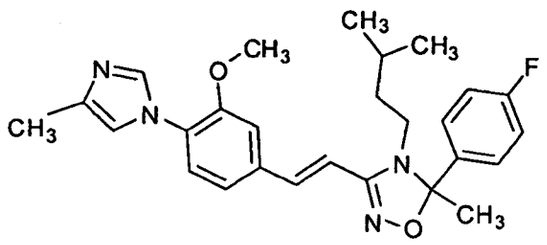
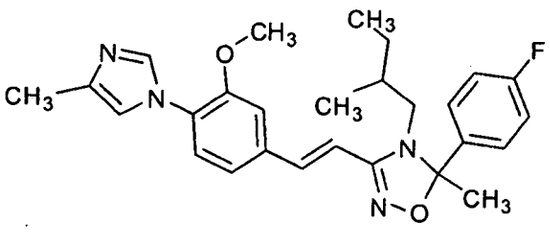
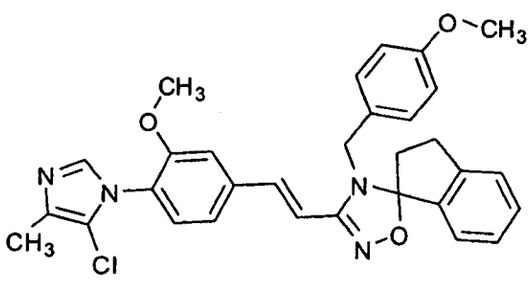
27		3.08 477.3
28		3.3 505.3
29		3.5 485.3

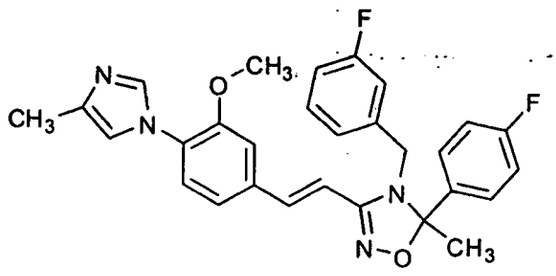
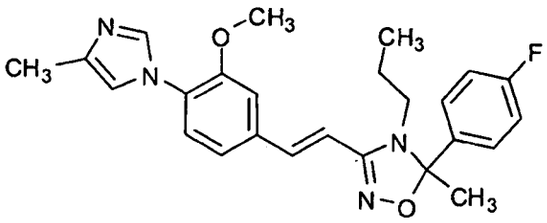
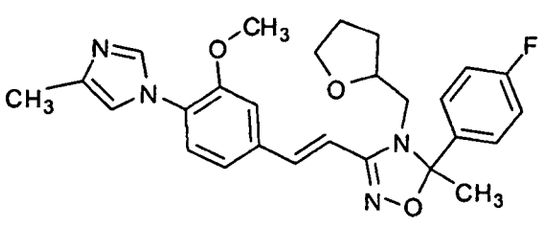
30		3.2 491.3
31		3.1 477.3
32		3.1 477.3

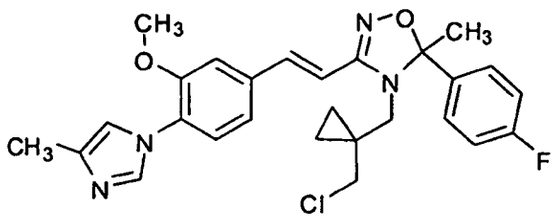
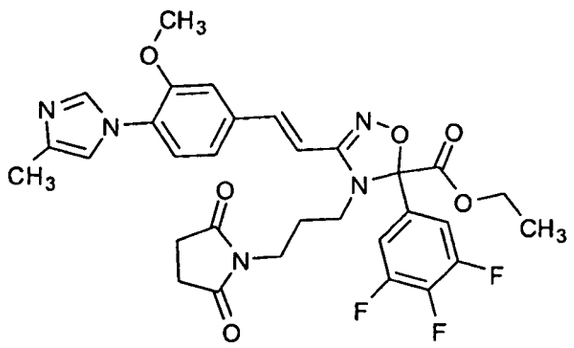
33		2.9 453.3
34		3.1 479.3
35		3.1 503.3

36		5.2 475.3
37		3.2 441.2
38		3.2 453.3

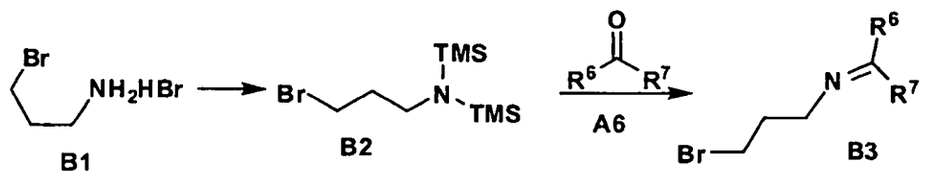
39		3 526.3
40		3.6 479.3
41		4.2 479.3

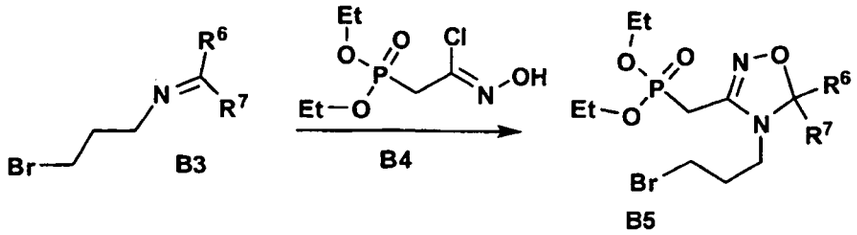
42		4.5 463.3
43		4.5 463.3
44		3.58 541.3

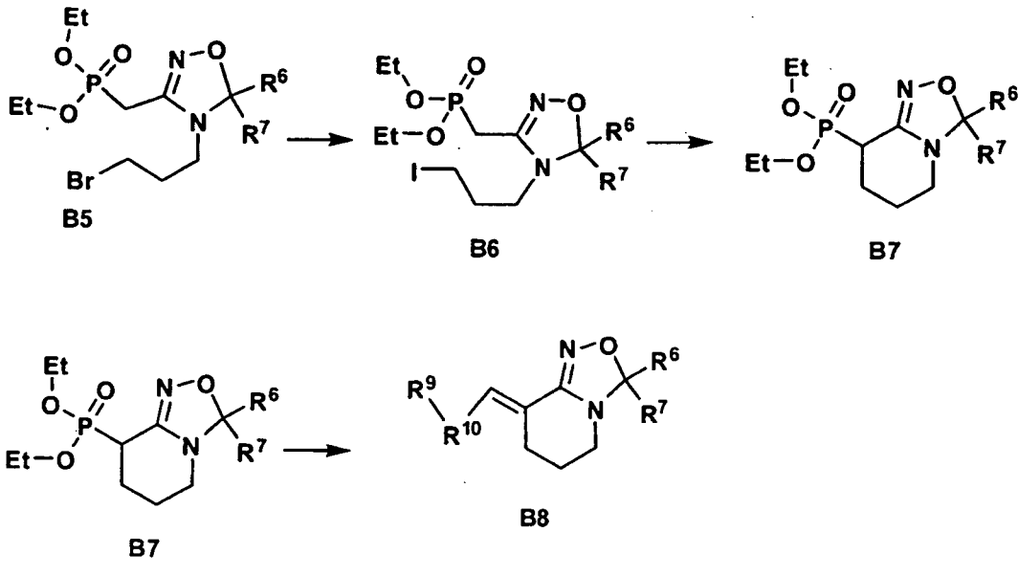
45		4.4 501.3
46		6 435.2
47		4.1 477.3

48		3.3 495.3
49		6 626.3

Method B







Method B, step 1:

Triethylamine (10.5 mL) was added slowly to a stirred suspension of **B1** (5 g) in 66 mL of anhydrous DCM at 0°C under nitrogen atmosphere. A solution of chlorotrimethylsilane (6.4 mL) in 12 mL in anhydrous DCM was added slowly to the above suspension. The reaction mixture was stirred at r.t. overnight before filtration to remove precipitate. The filtrate was evaporated and the residue oil was redissolved in 150 mL diethyl ether, stirred for 15min, filtered and concentrated to give 5.7 g of **B2**.

Method B, Step 2

A catalytic amount of trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate was added to a stirred mixture of **B2** (4.7 g) and **A6** (3.3g, R^6 = p-F-Phenyl and R^7 = carboethoxyl) in 33 mL of anhydrous DCM at r.t. under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was refluxed for 48 h before cooled to r.t. and sequentially washed with cold $NaHCO_3$: water (1:1) and cold half-saturated brine. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and solvent removed to give 5 g of **B3** (R^6 = p-F-Phenyl and R^7 = carboethoxyl).

Method B, Step 3

A solution of **B3** (R^6 = p-F-Phenyl and R^7 = carboethoxyl) (500 mg, 1 equiv.) in 2.3 mL of anhydrous DMF was slowly added to a solution of **B4** (1.3 equiv. obtained following a reference procedure: Tsuge, Otohiko; Kanemasa, Shuji; Suga, Hiroyuki; Nakagawa, Norihiko *Bulletin of the Chemical Society of Japan* (1987), **60**(7), 2463-73) in 0.5 mL of anhydrous DMF at 0°C under nitrogen atmosphere. A solution of TEA (0.33 mL, 1.5equiv.) in 0.4 mL of anhydrous DMF was slowly added to the above reaction mixture. The reaction mixture was stirred at r.t. overnight before dilution with 20 mL of diethyl ether and 20 mL half-saturated brine. The aqueous phase was extracted with EtOAC: hexane (7:3). The organic phase was washed with half-saturated brine then, dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated and the residue was purified via a flash silica gel column eluted with DCM/ EtOAc with 1 % isopropanol to give **B5** (198 mg, R^6 = p-F-Phenyl and R^7 = carboethoxyl).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): δ7.45-7.42 (m, 2H), 7.07-7.03 (t, 2H), 4.27-4.24 (m, 2H), 4.17-4.10 (m, 4H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.36-3.29 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.95-2.89 (dd, 2H), 1.76-1.40 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 9H).

Method B, Step 4

A mixture of **B5** (6.2g, R^6 = p-F-Phenyl and R^7 = carboethoxyl) and sodium iodide in 90 mL acetone was stirred overnight at reflux. The reaction mixture was diluted with 1 L diethyl ether and vigorously stirred for 30 min. The precipitate was filtered and the filtrate was washed with sodium thiosulfate (10.6 g) in brine and partitioned between diethyl ether and brine. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and solvent evaporated. The residue was purified by a flash silica gel column and eluted with DCM/ EtOAc to give 3 g of **B6** (3g, R^6 = p-F-Phenyl and R^7 = carboethoxyl)

Method B, Step 5

A solution of t-BuOK (1.6 g) in 54 mL of anhydrous THF was added dropwise to a stirred solution of **B6** (5.4 g, R^6 = p-F-Phenyl and R^7 = carboethoxyl) in 40 mL of anhydrous THF at -65°C under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred between -65°C and -40°C until SM was consumed. The reaction mixture was quenched with iced brine, and extracted with EtOAc. The organic phase was washed with NH_4Cl and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and solvent evaporated. The residue was purified by a flash silica gel column and eluted with DCM/ EtOAc to give 2.2 g of **B7** (R^6 = p-F-Phenyl and R^7 = carboethoxyl) .

^1H NMR ($CDCl_3$, ppm): δ7.47-7.41 (m, 2H), 7.24-7.06 (m, 2H), 4.34-4.09 (m, 6H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.78-2.59 (m, 1H), 2.16-1.60 (m, 4H), 1.36-1.22 (m, 9H).

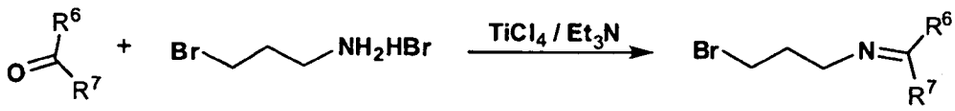
Method B, Step 6

A solution of t-BuOK (733 mg) in 20.5 mL of anhydrous THF was added dropwise to a stirred mixture of **B7** (R^6 = p-F-Phenyl and R^7 = carboethoxyl, 2.2 g) and **A1** (1 g, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl) and R^8 = H) in 29.5 mL of anhydrous THF at -70°C under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred between -70°C and -30°C until starting material were consumed. The reaction was quenched with iced brine, and extracted with EtOAc. The organic phase was washed with aqueous NH_4Cl and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and solvent evaporated to give **B8** (R^6 = p-F-Phenyl, R^7 = carboethoxyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl)) after purification. Compound **B8** (R^6 = p-F-Phenyl and R^7 = carboethoxyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl)) was resolved by chiral AS column and eluted with Hexanes/ Isopropanol with 0.1% DEA to give 930 mg of enantiomer A of **B9** (R^6 = p-F-Phenyl, R^7 = carboethoxyl and R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl)) and 849 mg of enantiomer B of **B10**(R^6 = p-F-

Phenyl and R^7 = carboethoxyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl)).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm) of the enantiomer A of **B9** (R^6 = p-F-Phenyl and R^7 = carboethoxyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl)): δ 7.68 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.22-7.20 (d, 1H), 7.11-7.07 (t, 2H), 6.98-6.90 (m, 3H), 4.36-4.28 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.33-1.29 (t, 3H). MS (ES-LCMS, M+1) 491.

Alternatively, **B3** can be made by the following procedure:

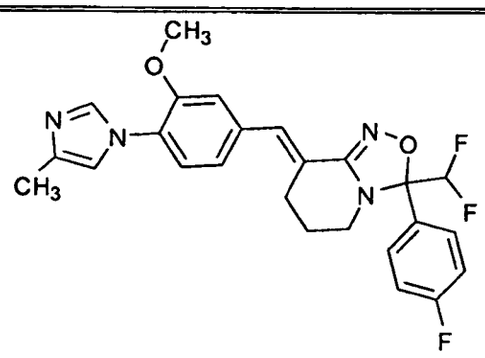
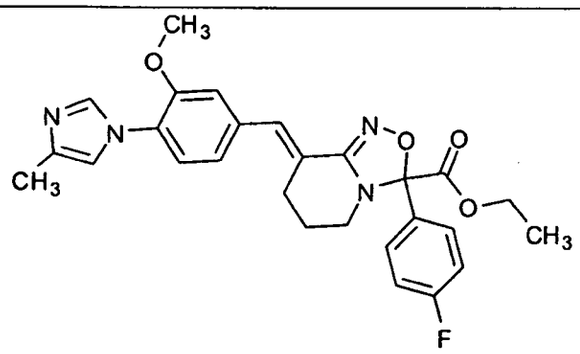
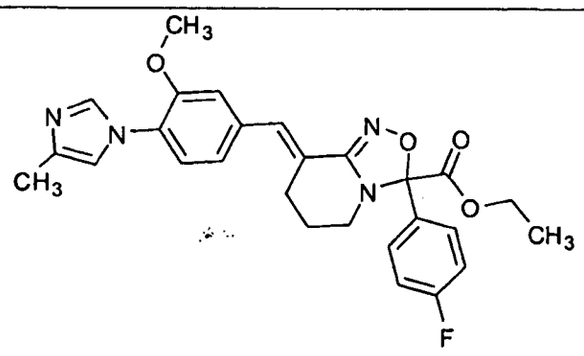


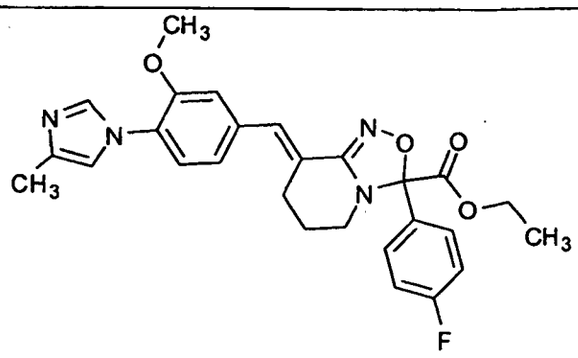
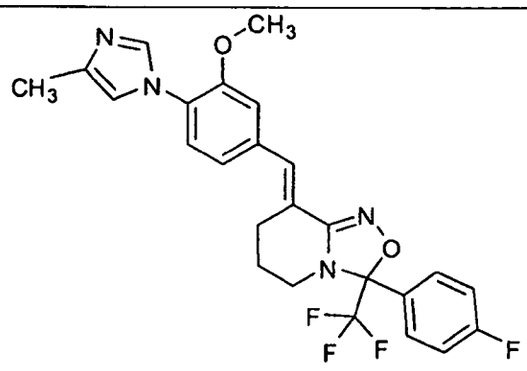
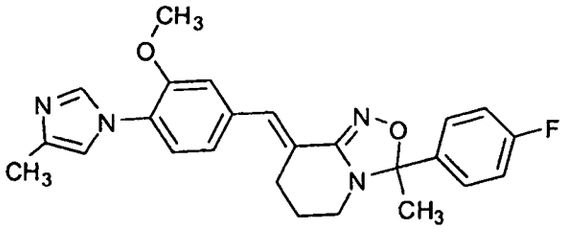
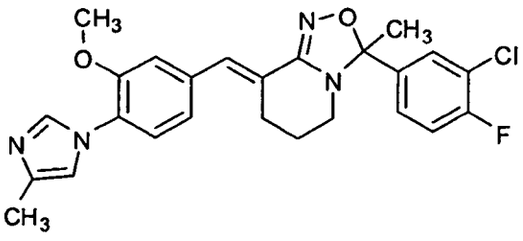
A6 **B1** **B3**

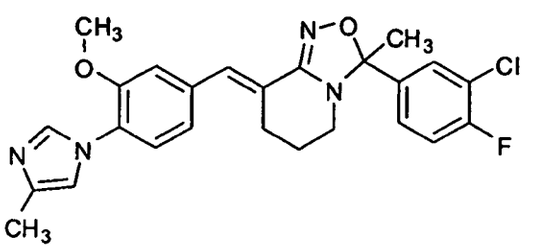
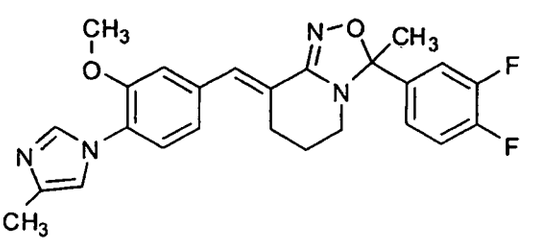
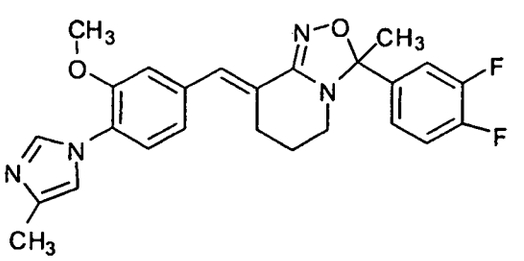
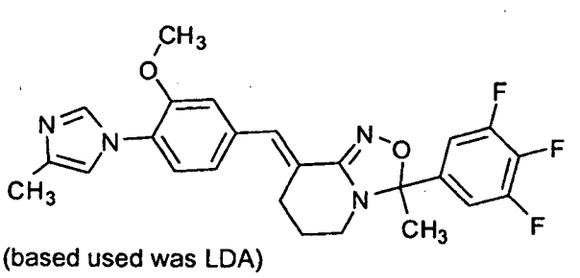
Triethylamine (40 mL, 8eq) was added slowly to a solution of **A6** (R^6 = Me and R^7 = p-F-phenyl; 5g, 1eq) and **B1** (10.3g, 1.3eq) in 35 mL anh. DMF and 10 mL DCM while vigorously stirring under nitrogen. A solution of $TiCl_4$ (3.6mL, 0.9eq) in 29 mL DCM was added dropwise at 0°C. The reaction suspension was vigorously stirred at rt. overnight. The reaction mixture was mixed with ether, filtered and the filtrate was washed with ice cold brine 4 times and dried over anhydrous Na_2SO_4 to give 6.8g of **B3** (R^6 = Me and R^7 = p-F-phenyl).

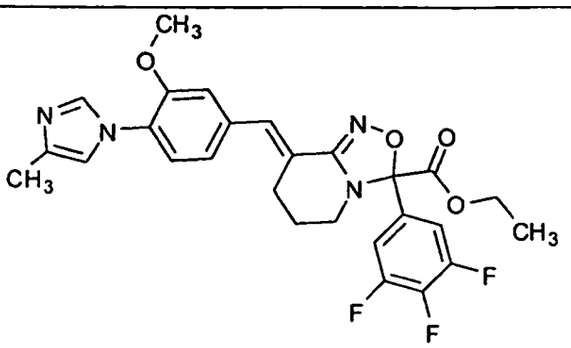
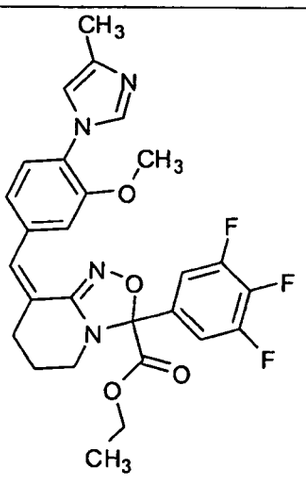
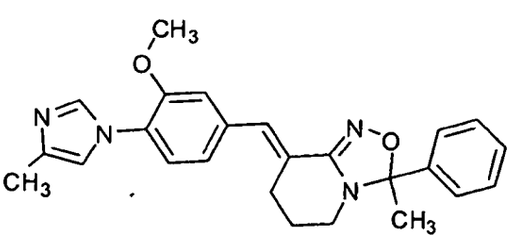
The compounds in Table 4 were prepared using procedures similar to those of Method B. In Table 4 "#" means compound number. Also, in Table 4, "E" means enantiomer.

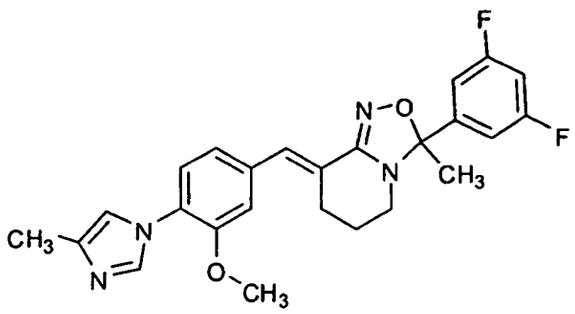
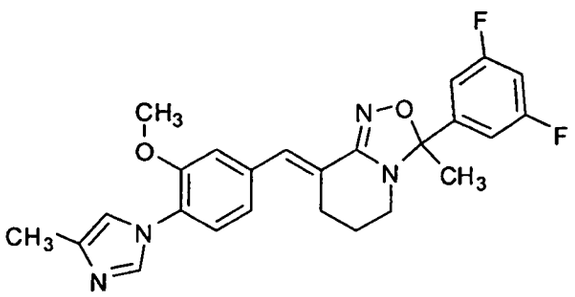
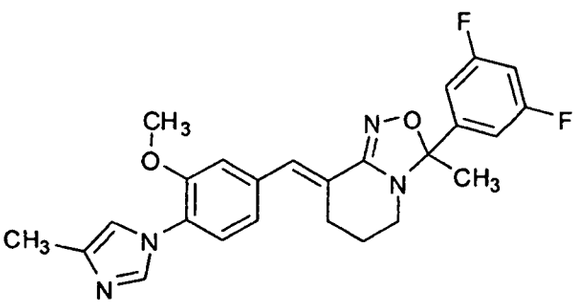
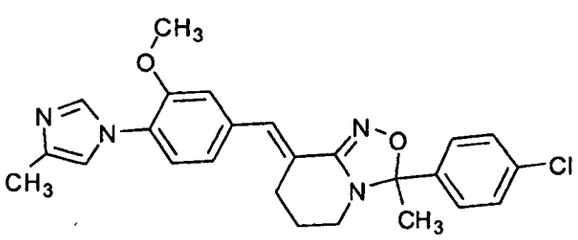
Table 4

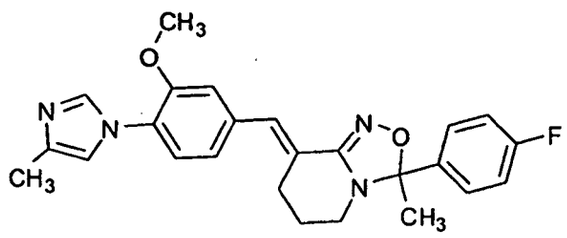
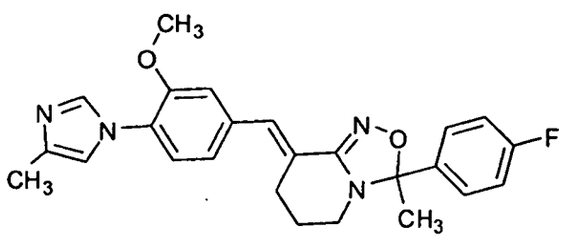
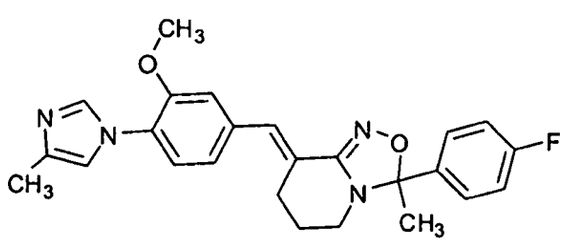
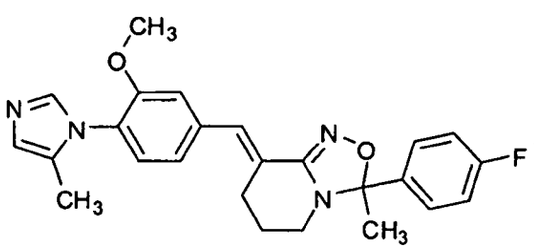
#	Structure	Ret. Time (min)	Obs. Mass	
50		2.1	469.3	
51		3.1	491.3	E
52		3.1	491.3	E

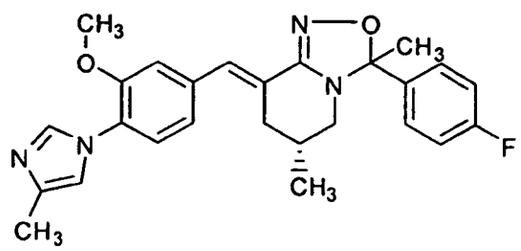
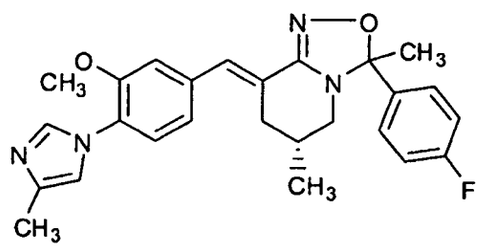
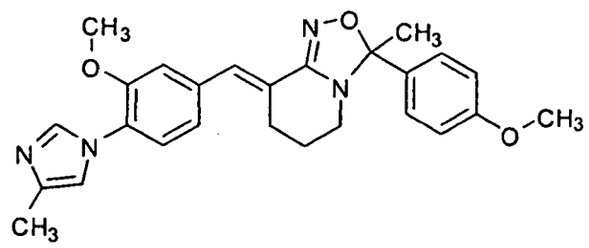
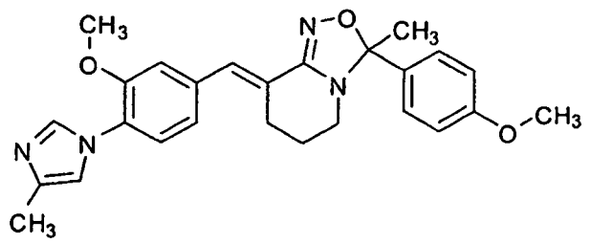
53		3.1	491.3	
54		2.6	487.3	
55		2.8	433.2	E
56		3.4	467	E

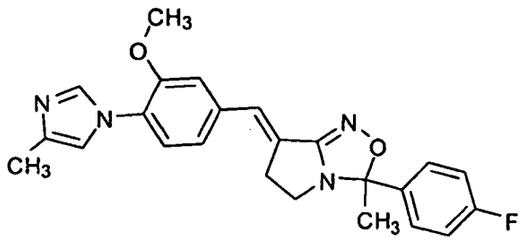
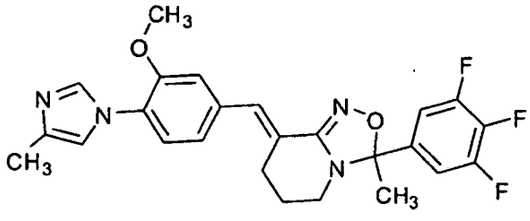
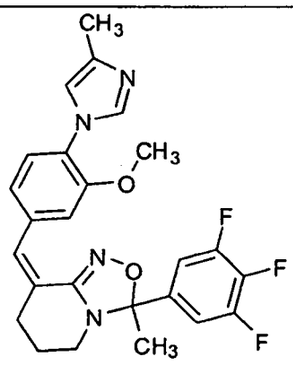
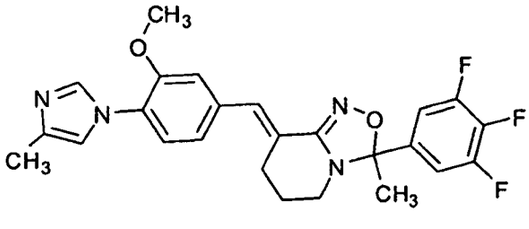
57		3.4	467	E
58		1.5	451	E
59		3.1	451	E
60	 (based used was LDA)	3.2	469	E

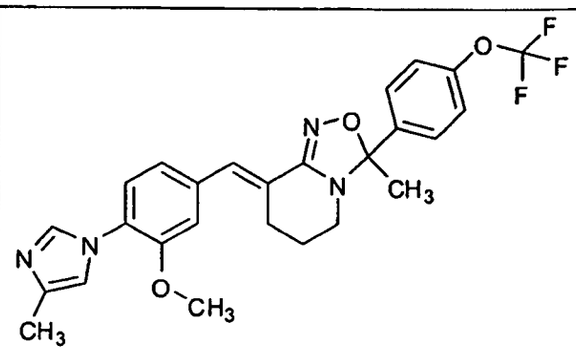
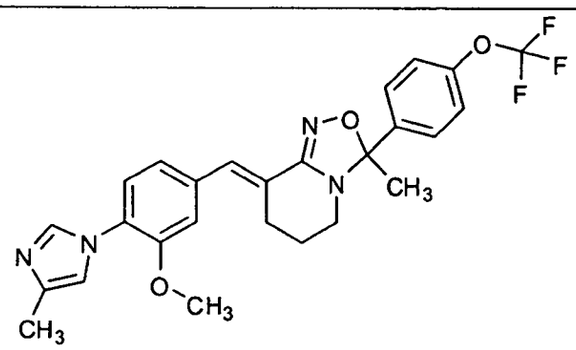
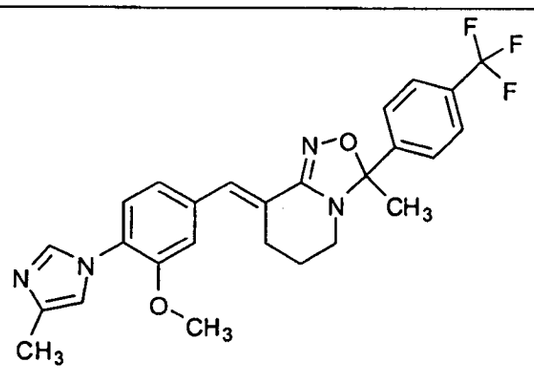
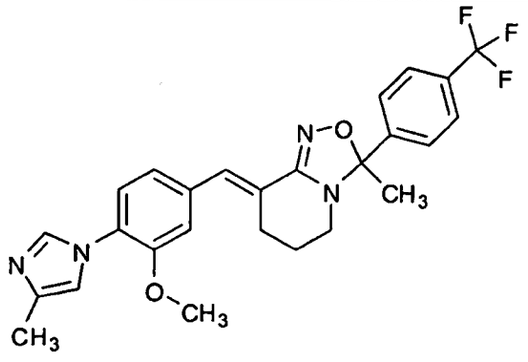
61		2.5	527	
62		3.6	527	
63		2.9	415	

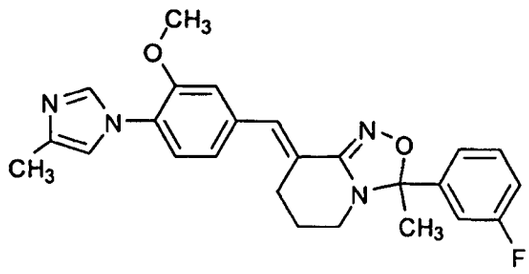
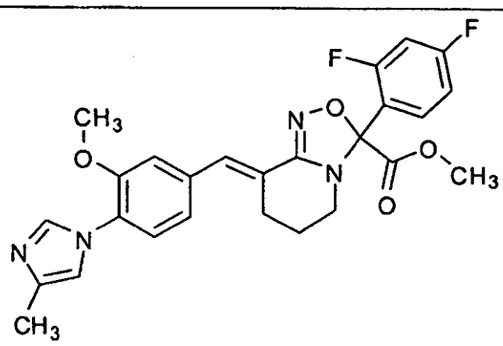
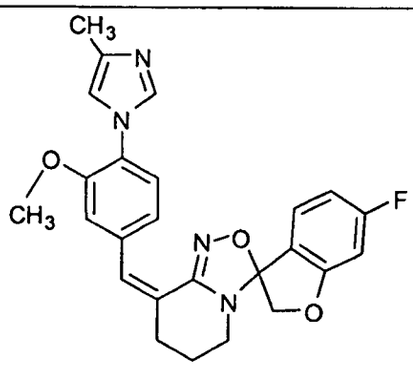
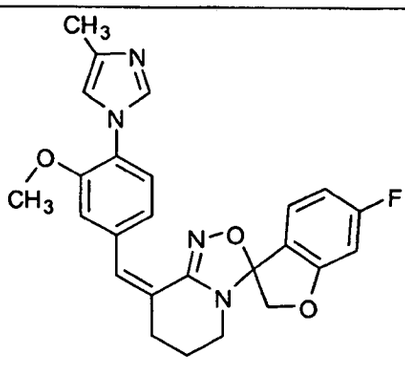
64		3	451	
65		3	451	E
66		0.7	451	E
67		3.3	449	

68		2.8	433.2	E
69		3.1	433.2	E
70		3.1	433.2	
71		2.9	433.2	

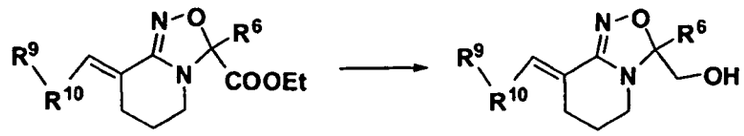
72		2.8	447	E
73		3.2	447	E
74		5.2	445	
75				

76		0.7	419	
77		3.1	469	E
78		2.1	469	
79		2.1	469	

80		3.4	499	E
81		3.5	499	E
82		1.5	483	E
83		1.5	483	E

84		3.1	433	
85		7	495	
122		2.3	447	
123		2.3	447	

Method C

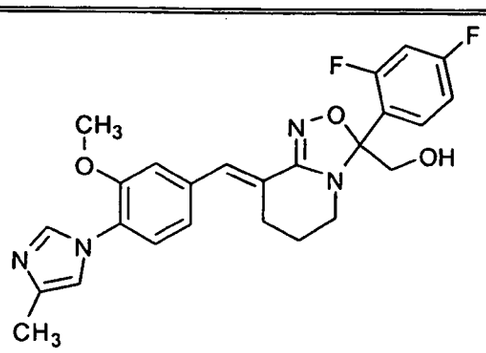
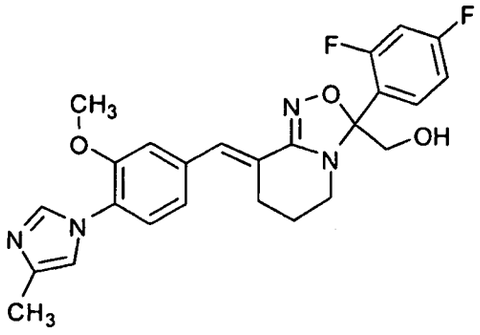
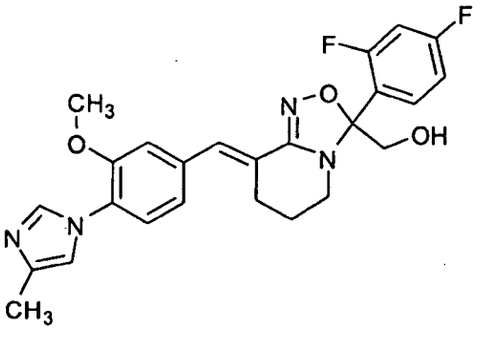


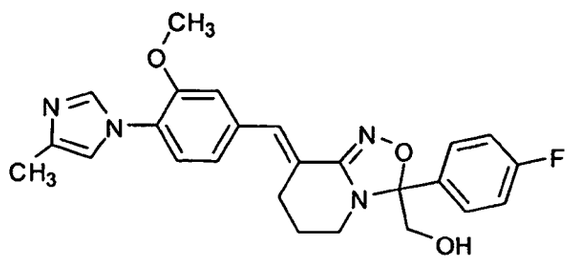
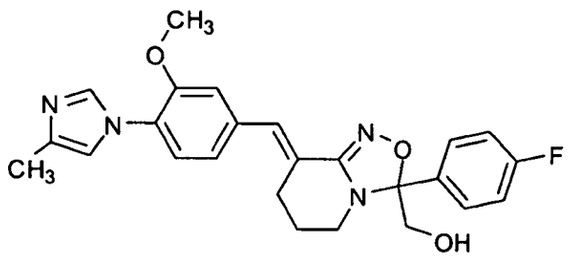
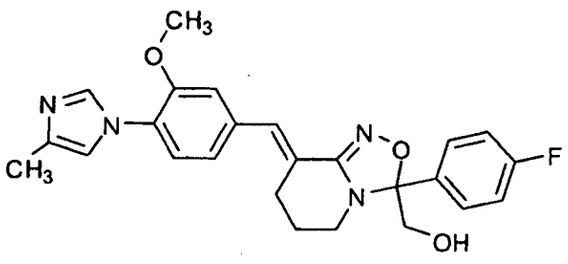
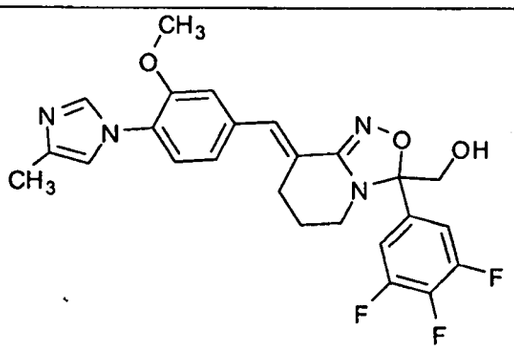
B9 C1

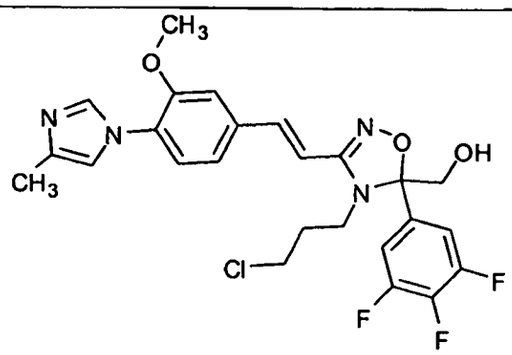
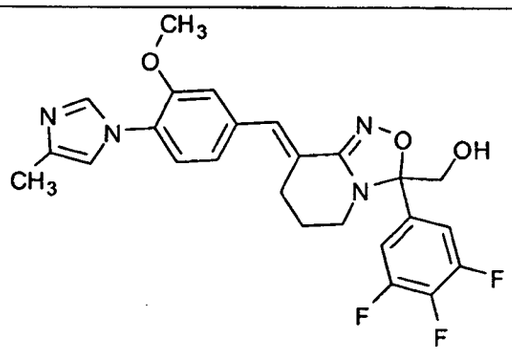
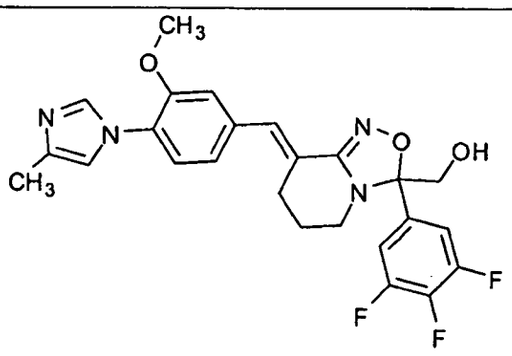
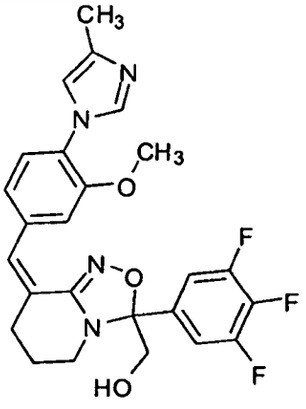
Solid sodium borohydride (57.3 mg) was added to a stirred solution of **B9** (400 mg; R^6 = p-F-Phenyl and R^7 = carboethoxyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl)) in 9 mL of MeOH: EtOH (1:2) at 0°C under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h and then at r.t. for 1 hr, quenched with iced brine, and extracted with EtOAc. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated. Residue was purified via a reverse-phase column with MeCN/ Water with 0.1% formic acid to give **C1** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl))
^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm) of the enantiomer A of **C1** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl)): δ 7.22 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.24-7.22 (d, 1H), 7.11-7.07 (t, 2H), 6.98-6.91 (m, 3H), 4.21-4.18 (dd, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.71-2.70 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.99-1.82 (m, 2H). MS (ES-LCMS, M+1) 449.

The compounds in Table 5 were synthesized using methods similar to those in Method C. In Table 5 "#" means compound number. Also, in Table 5, "E" means enantiomer.

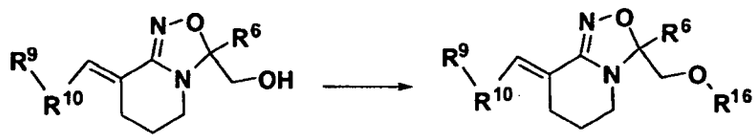
Table 5

#	Structure	Ret. Time (min)	Obs. Mass	
86		7	467	E
87		7	467	E
88		2.5	467	

89		3	449	E
90		3	449	E
91		3	449	
92		2.99	485	

93		5.2	521	
94		2.1	485	E
95		2.1	485	E
96		3.1	485	

Method D



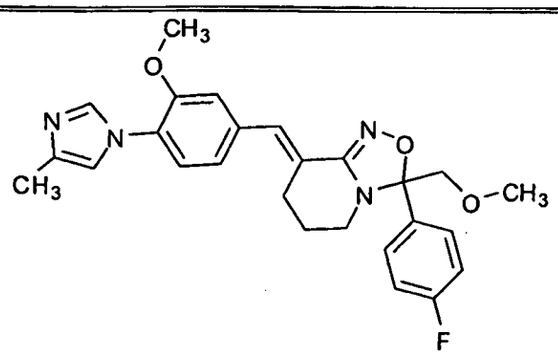
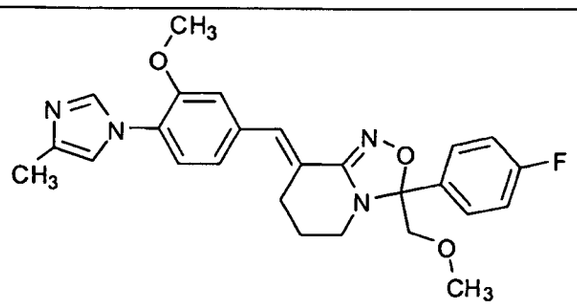
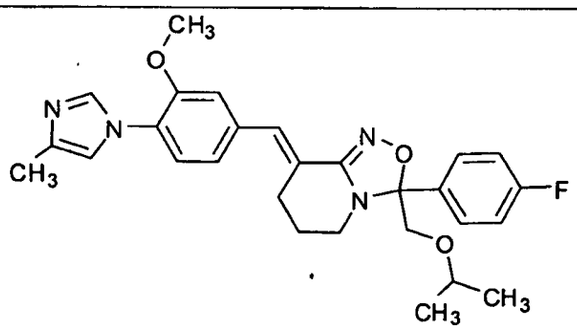
C1 D1

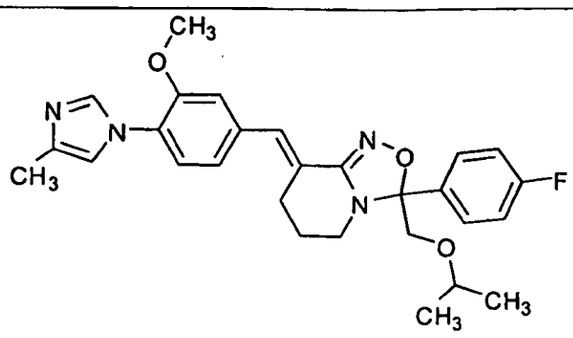
Sodium hydride (2 mg, 60% in mineral oil) and **R^{16}-I** (16.6 mg, R^{16} = Me) was added to a stirred solution of the racemate of **C1** (7.5 mg, R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl)) in 0.2 mL of anhydrous DMF at r.t. under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at r.t. for 15 min, quenched with iced brine, and extracted with EtOAc. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated. Residue was purified via a reverse-phase column with MeCN/ Water with 0.1% formic acid to give the racemate of **D1** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl) and R^{16} = Me).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm) of the racemate of **D1** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl), R^{16} = Me): δ 7.97 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.24-7.19 (d, 1H), 7.10-7.01 (t, 2H), 6.99-6.92 (m, 3H), 4.08-3.88 (dd, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.80-2.50 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.93-1.78 (m, 2H). MS (ES-LCMS, M+1) 463.

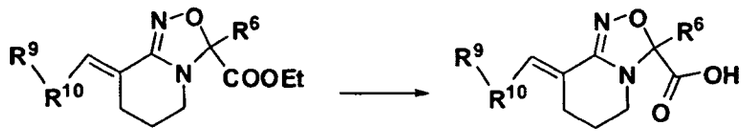
The compounds in Table 6 were prepared using methods similar to those in Method D. In Table 6 "#" means compound number. Also, in Table 6, "E" means enantiomer.

Table 6

#	Structure	Ret. Time (min)	Obs. Mass	
97				E
98		2.9	462.5	E
99		2.8	490.6	E

100		2.8	490.6	E

Method E



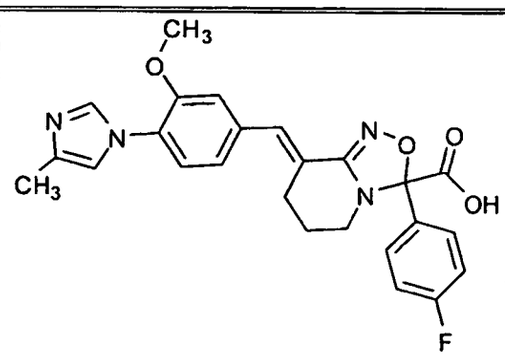
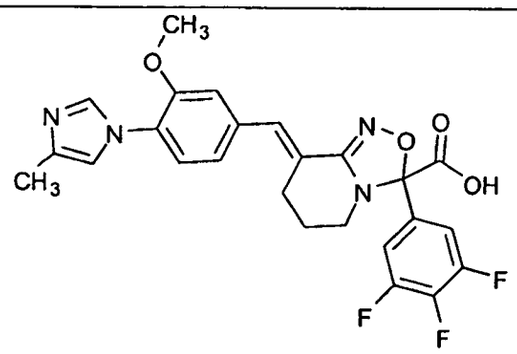
B8 E1

A solution of lithium hydroxide monohydride (2.8 mg) in 0.05 mL of water was added to a stirred solution the racemate of **B8** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl), 16.5 mg) in 0.05mL of MeOH. The reaction mixture was stirred at r.t. for 45 min, quenched with iced brine, and extracted with EtOAc. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated. Residue was purified via a reverse-phase column with MeCN/ Water with 0.1% TFA to give the racemate of **E1** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl)).

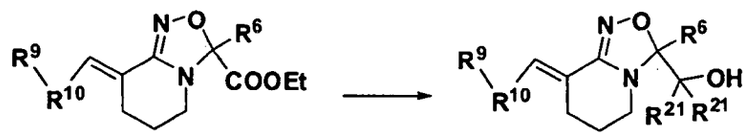
^{1}H NMR (CD_3OD, ppm)of **E1** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl)): δ 9.15 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.59-3.53 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.97-1.92 (br, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H). MS (ES-LCMS, M+1) 463.

The compounds in Table 7 were prepared using methods similar to those of Method E. In Table 7 "#" means compound number.

Table 7

#	Structure	Ret. Time (min)	Obs. Mass
101		2.3	463
102		3	499

Method F



B8 F1

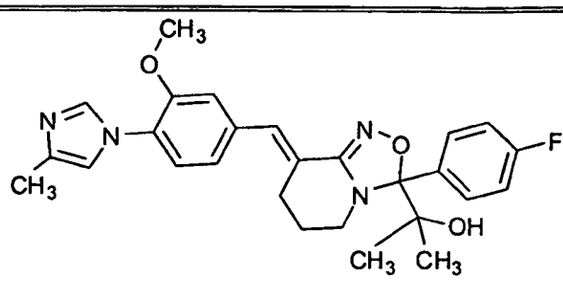
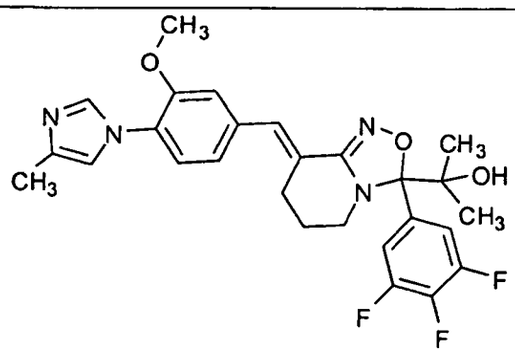
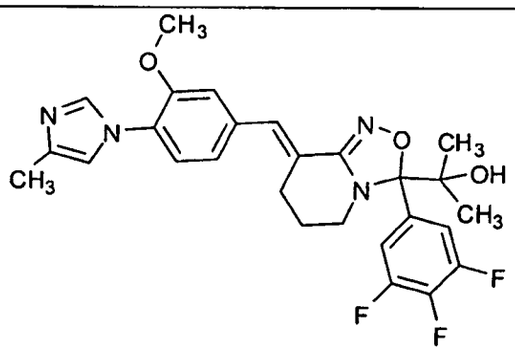
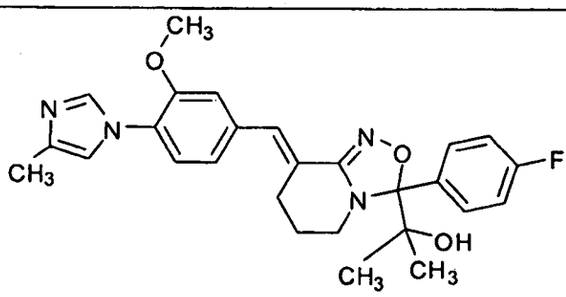
A solution of methyl magnesium bromide (0.14 mL, 3 M in ether) was added dropwise to a stirred solution the enantiomer A of **B8** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl), 50 mg) in 1 mL of THF at -50°C under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred between -50°C and 10°C until the SM was consumed. The reaction was quenched with iced aqueous NH_4Cl, stirred for 30 min, and then extracted with EtOAc. The organic phase was

dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and solvent evaporated. The residue was purified via a reverse-phase column with MeCN/ Water with 0.1% formic acid to give the enantiomer A of **F1**(R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl) and R^{21} = R^{21} = Me).

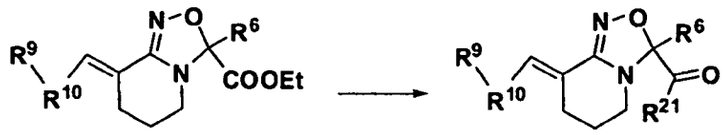
^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm) of the enantiomer A of **F1** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl) and R^{21} = R^{21} = Me):δ 7.86-7.82 (m, 2H), 7.72 (br, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23-7.20 (d, 1H), 7.10-7.04 (t, 2H), 6.98-6.93 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.18 (s, 3H). MS (ES-LCMS, M+1) 477.

The compounds in Table 8 were prepared using methods similar to those of Method F. In Table 8 "#" means compound number. Also, in Table 8, "E" means enantiomer.

Table 8

#	Structure	Ret. Time (min)	Obs. Mass	
103		3.2	477	E
104		3.5	513	E
105		3	513	E
106		2.5	477	E

Method G



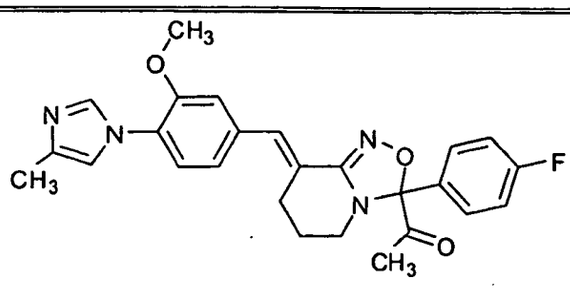
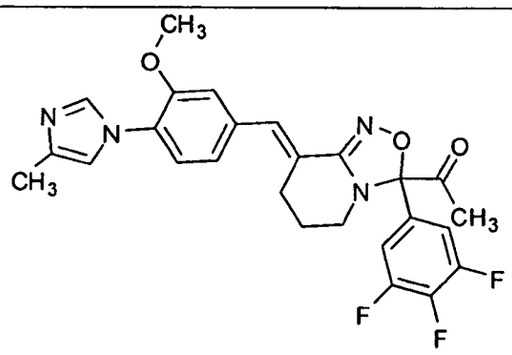
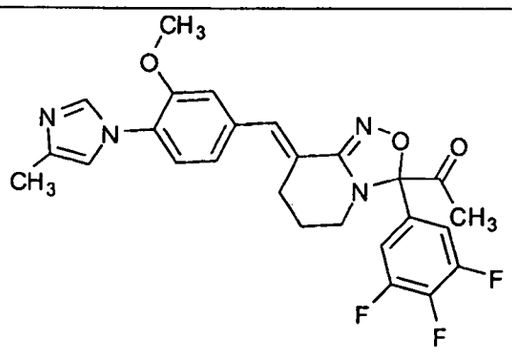
B9 G1

A solution of methyl magnesium bromide (0.3 mL, 3 M in ether) and TEA (0.4 mL) in 0.7 mL of THF was added dropwise to a stirred solution of the enantiomer A of of **B9** (250 mg, R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl)) in 1.5 mL of THF at -50°C under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred between -50°C and 15°C until SM was consumed, quenched with iced aqueous NH_4Cl, stirred for 30 min, and then extracted with EtOAc. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated. Residue was purified via a reversed-phase column with MeCN/ Water with 0.1% formic acid to give 80 mg of **G1** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl) and R^{21} = Me).

^1H NMR ($CDCl_3$, ppm) of the enantiomer A of **G1** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl) and R^{21} = Me): δ 7.07 (s, 1H), 7.47-7.34 (m, 3H), 7.21-7.19 (d, 1H), 7.14-7.08 (t, 2H), 6.96-6.88 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.58-3.53 (m, 1H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.25 (m, 6H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H). MS (ES-LCMS, M+1) 461.

The compounds in Table 9 were prepared using methods similar to those of Method G. In Table 9 "#" means compound number. Also, in Table 9, "E" means enantiomer.

Table 9

#	Structure	Ret. Time (m)	Obs. Mass	
107		3.3	461	
108		2.5	497	E
109		2.5	497	E

Method H



G1 H1

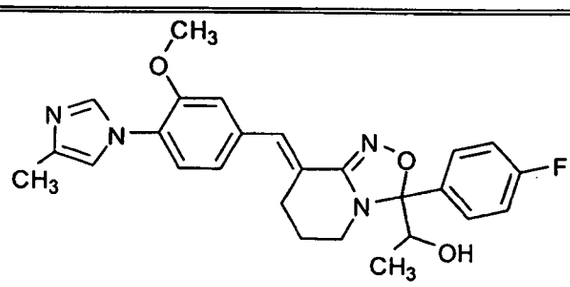
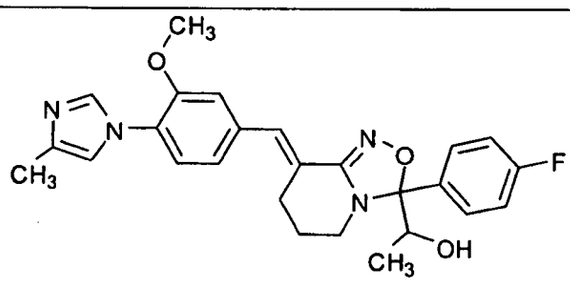
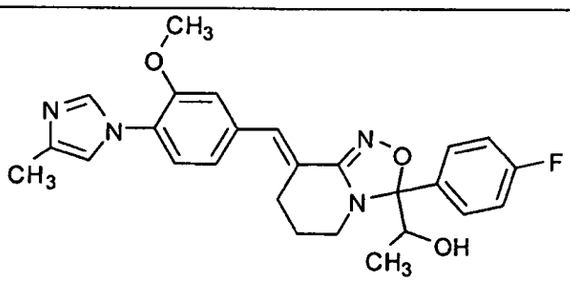
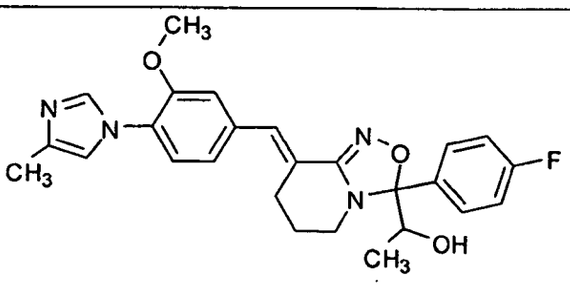
A suspension of sodium borohydride (6.6 mg) in 0.5mL of EtOH was added slowly to a stirred solution of **G1** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl) and R^{21} = Me; 80 mg) in 4.8 mL of MeOH: EtOH (1:2) at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h before quenched with iced brine and extracted with EtOAc. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and solvent evaporated. Residue was purified via a reverse-phase column with MeCN/ Water with 0.1% formic acid to give 32 mg of diasteromer 1 of product **H1** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl) and R^{21} = Me) and 24.6 mg of diesteriomer 2 of product **H1** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl) and R^{21} = Me).

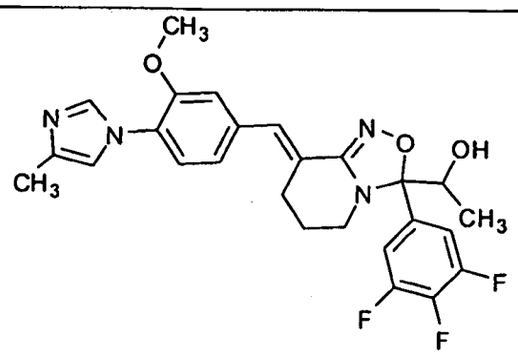
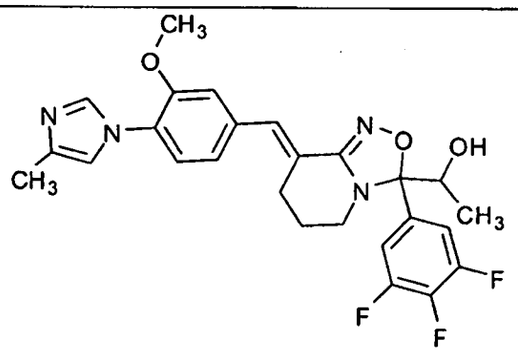
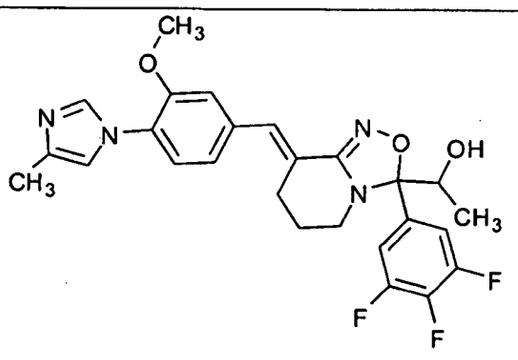
^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm) of diasteromer 1 of product **H1** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl) and R^{21} = Me): δ 8.03 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.24-7.22 (d, 1H), 7.10-7.06 (t, 2H), 6.98-6.92 (m, 3H), 4.58-4.53 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.8-1.80 (m, 2H), 1.37-1.36 (d, 3H). MS (ES-LCMS, M+1) 463.

^{1}H NMR (CDCl3, ppm) of diasteromer 2 of product **H1** (R^6 = p-F-Phenyl, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl), and R^{21} = Me): δ 7.94 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.23-7.21 (d, 1H), 7.11-7.07 (t, 2H), 6.98-6.91 (m, 3H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.99-1.80 (m, 2H), 1.15-1.13 (d, 3H). MS (ES-LCMS, M+1) 463.

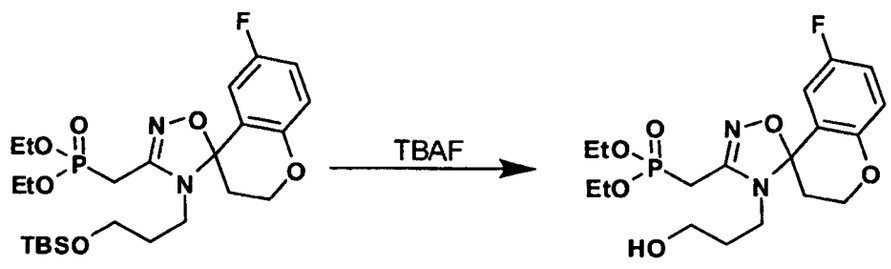
The compounds in Table 10 were prepared using methods similar to those of Method H. In Table 10 "#" means compound number. Also, in Table 10, "S" means stereoisomer.

Table 10

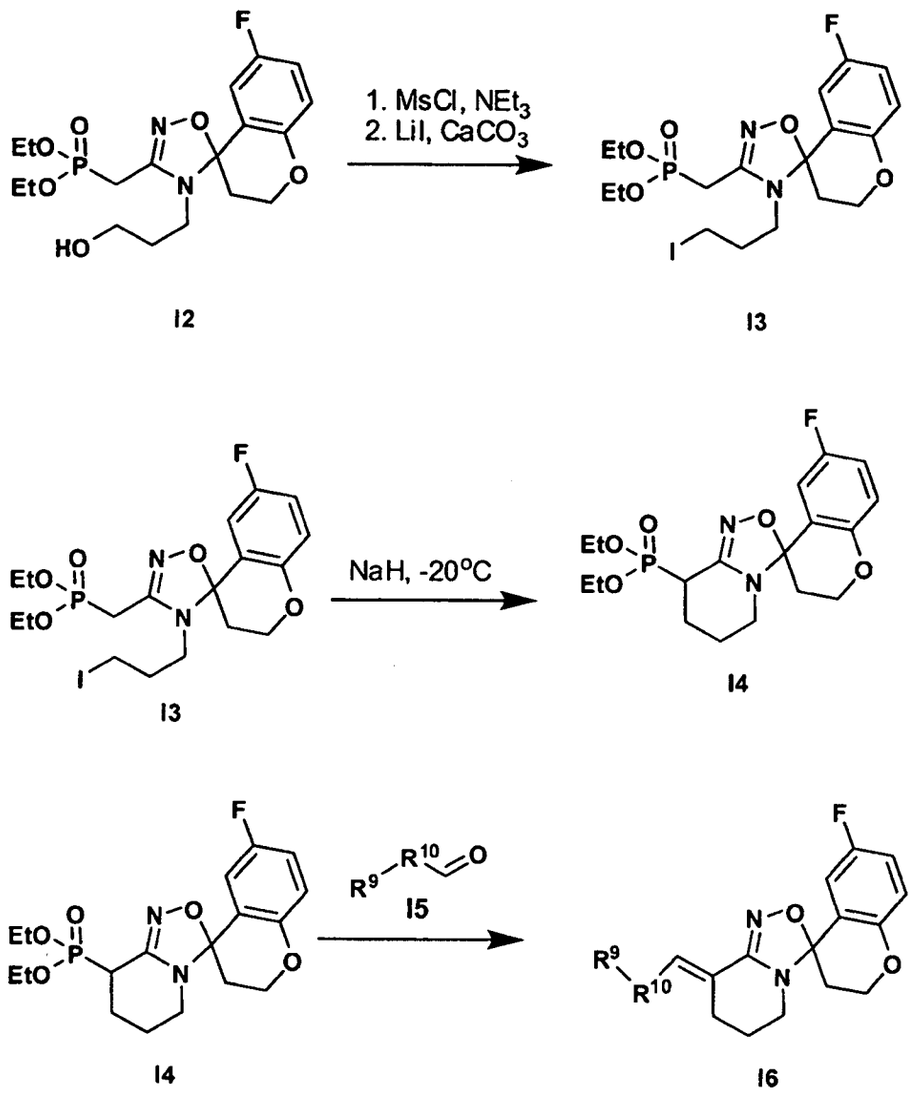
#	Structure	Ret. Time (min)	Obs. Mass	
110		2.9	463	S
111		3	463	S
112		2.8	463	S
113		2.8	463	S

114		1.5	499	S
115		2.3	499	S
116		2.9	499	S

Method I



I1 I2



I2 I3 I3 I4 I4 I6

Method I, Step 1

Compound **I1** (prepared using method similar to **B1** to **B5**, 0.90g, 1.7mmole) was dissolved in 50ml THF and tetrabutylammonium fluoride(1M in THF, 3.4ml) was added. The reaction was stirred at room temperature for 1h before 100ml EtOAc and 100ml brine were added. The organic layer was washed with brine (2x100ml), dried with Na_2SO_4 , filtered and solvent evaporated. The residue was purified by column (EtOAc/MeOH from 100/0 to 90/10 in 45 minutes, 80g silica) to give **I2**. Yield, 0.49g, 69%. ^1H NMR ($CDCl_3$, ppm): δ 7.23 (dd, 1H), 6.96 (m, 1H),

6.80 (dd, 1H), 4.14-4.40 (m, 6H), 3.60(m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.38(m, 2H), 2.94-3.15(m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.21(m, 1H), 1.40 (m, 6H).

Method I, Step 2

Compound **I2** (0.49g, 1.18mmole) was dissolved in 50ml DCM followed by addition of Mesyl cholride (0.2g) and triethylamine (0.18g). The reaction was stirred at room temperature for 10 minutes before 50ml DCM was added and the organic layer was washed with brine (2x100ml), dried with Na_2SO_4, filtered and solvent evaporated. The residue was dissolved in 50ml AcCN followed by addition of LiI (0.31g) and $CaCO_3$ (0.24g). The reaction was stirred at 80°C for 1 hour before 70ml EtOAc was added and the organic layer was washed with brine (2x100ml), dried with Na_2SO_4 , filetered and solvent evaporated. The residue was purified by column (EtOAc/hexane from 50/50 to 100/0 in 35 minutes, 12+40g silica) to give compound I3. Yield: 0.4g, 64%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): δ 7.23 (dd, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 4.18-4.38 (m, 6H), 3.38(m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.90-3.10(m, 4H), 2.34 (m, 1H), 2.22(m, 1H), 1.87(m, 2H), 1.39 (m, 6H).

Method I, Step 3

Compound **I3** (0.4g, 0.78mmole) was dissolved in 50ml THF and the reaction was cooled to -78°C before Sodium hydride (60% in oil, 62mg) was added and the reaction was slowly warmed up to -20°C was then stirred at -20°C for 2 hours followed by addition of 100ml water and 100ml EtOAc. The organic layer was washed with brine (2x100ml), dried with Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by column (EtOAc//MeOH from 100/0 to 90/10 in 25 minutes) to give **I3** as a mixture of two steroismers. Total yield: 0.2g, 64%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm) of **I4**: 7.32 (dd, 0.7H), 7.10 (dd, 0.3H), 6.96 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.15-4.40 (m, 6H), 3.07-3.25(m, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 1.79-2.50(m, 6H), 1.38 (m, 6H).

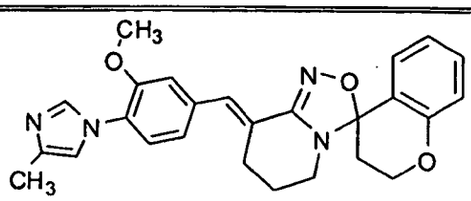
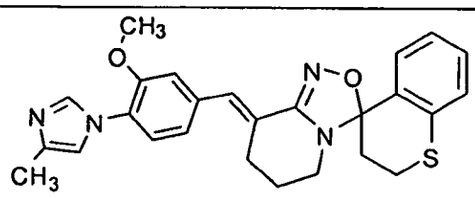
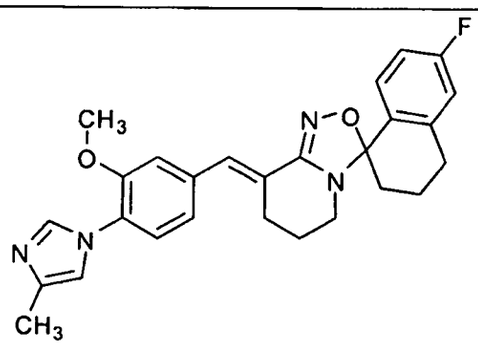
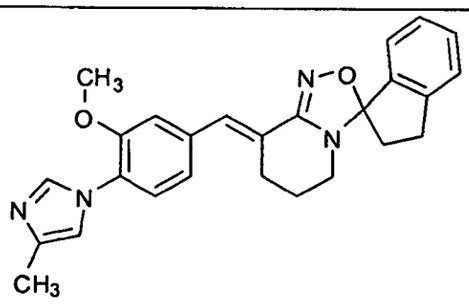
Method I, Step 4

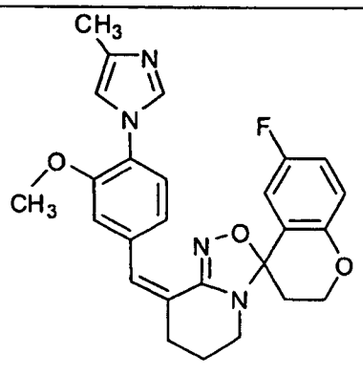
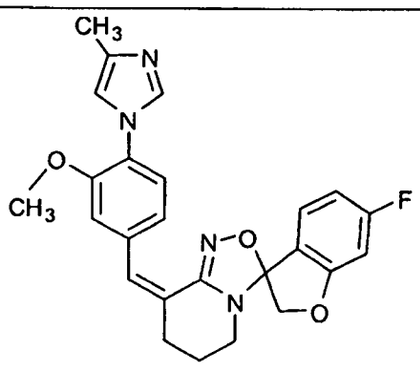
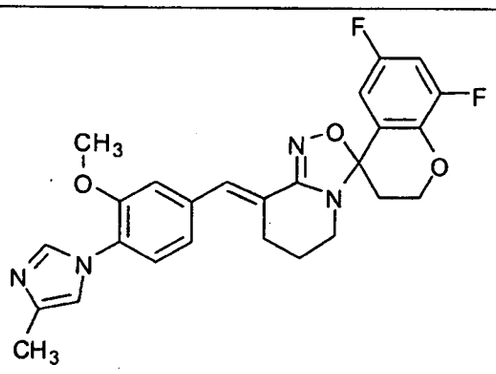
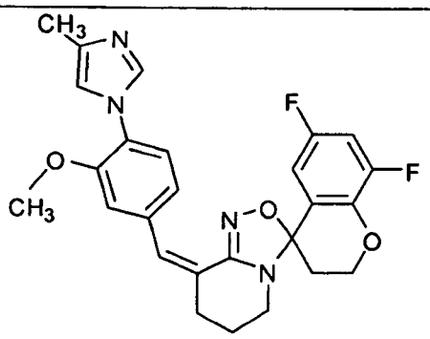
Compound **I4** (193mg, 0.51mmole) was dissolved in THF and the reaction was cooled to -78oC. Butyllithium (2.5ml in hexane, 0.22ml) was added and the reaction was stirred at -78°C for 30 minutes before compound **I5** (R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methylimidazol-1-yl)) (110mg, 0.51mmole) in 10 ml THF (Pre-cooled to -78°C) was added. The reaction was stirred at -78°C for 1 hour, then at room temperature for one hour before solvent was removed and the residue partitioned between 100ml EtOAc and 100ml water. The organic layer was washed with water (2x100ml), dried with Na_2SO_4 and concentrated. The residue was dissolved in 30ml THF was treated with 50mg $NaBH_4$ to reduce excess aldehyde to alchol. The product was purified by column (DCM/MeOH from 100/0 to 90/10 in 25 minutes) to give compound **I6** (R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methylimidazol-1-yl)) as an 86:14/E:Z mixture. Yield: 102mg, 44%. The pure E isomer was obtained using chiral AS column separation. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, ppm): δ 7.76 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.93-7.06 (m, 4H), 6.84 (dd, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.90-3.10(m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.26-2.32(m, 5H), 1.98 (m, 1H), 1.86(m, 1H).

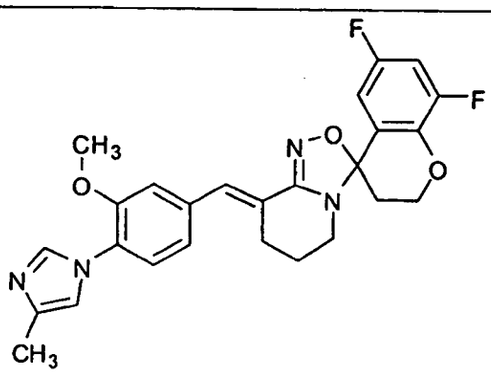
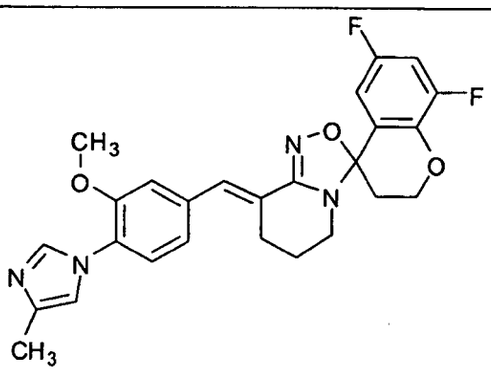
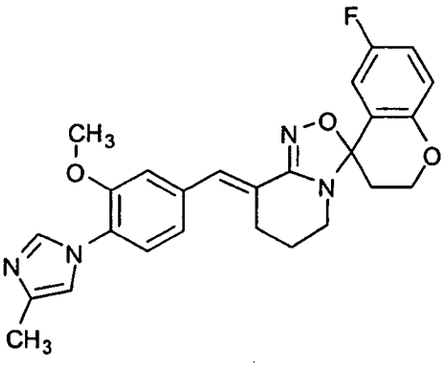
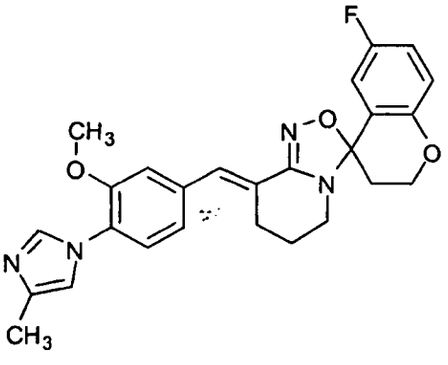
Two enantiomers of this compound can be separated using Chiral OD column using IPA/hexane (75/25) as the solvent.

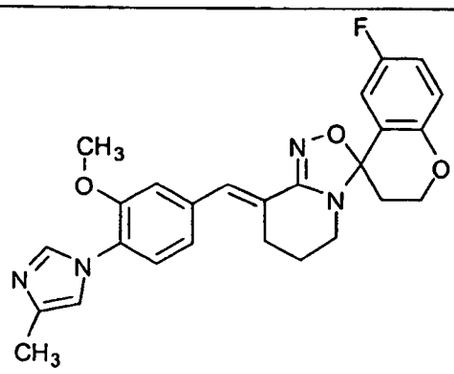
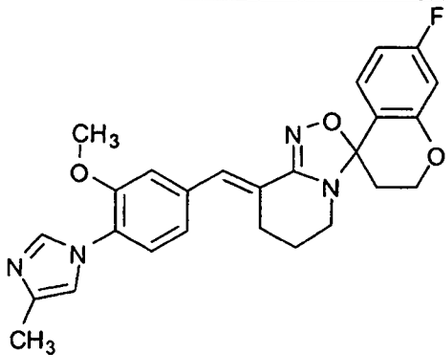
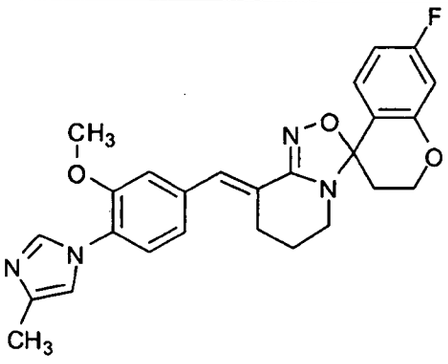
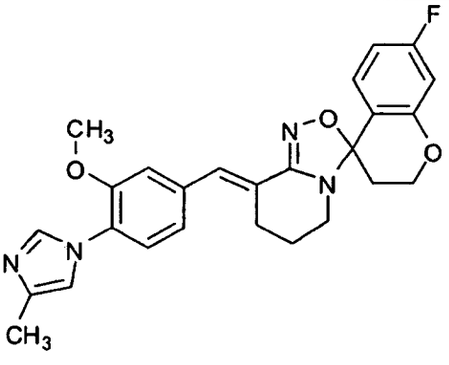
The compounds in Table 11 were synthesized using methods similar to those of Method I. In Table 11 "#" means compound number. Also, in Table 11, "E" means enantiomer.

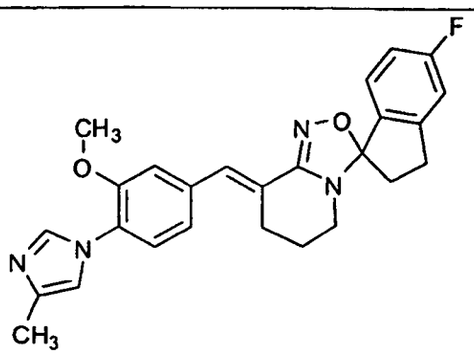
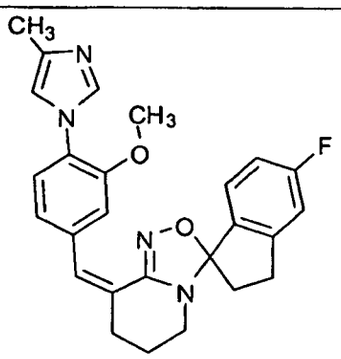
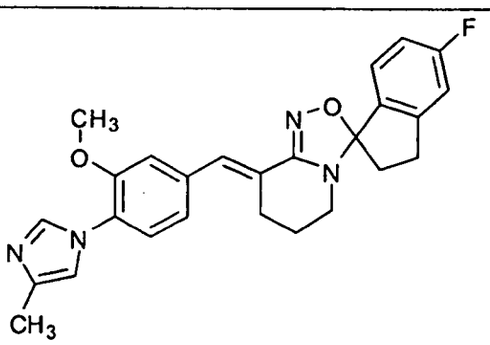
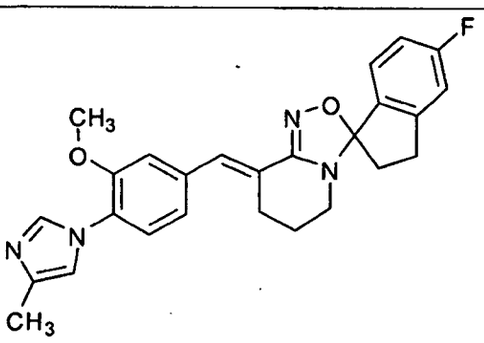
Table 11

#	Structure	Ret. Time (min)	Obs. Mass	
117		3.3	443	E
118		3.4	459	
119		3.3	459	
120		3.1	427	

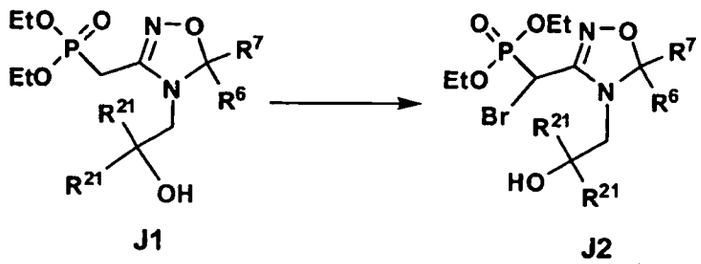
121		3.16	461	
124		2.3	447	
125		0.7	479	E
126		3.4	479	

127		3.3	479	E
128		3.3	479	E
129		3.1	461	E
130		3.2	461	E

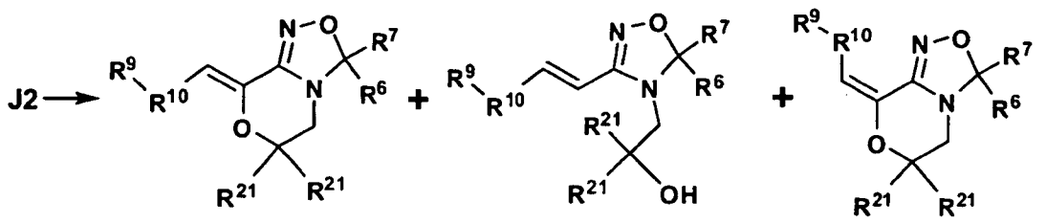
131		3.2	461	
132		3	461	E
133		3.1	461	E
134		3.1	461	

135		2.9	445	
136		3.2	445	
137		3.1	445	E
138		3.1	445	E

Method J



J1 J2



J3 J5 J4

Method J, Step 1

NBS (421 mg, 2.4 mmol) was added to a solution of **J1** (R^6 = Me, R^7 = p-F-Phenyl, R^{21} = R^{21} = Me, obtained using method similar to that led to **I2**, 889 mg, 2.2 mmol) in CCl_4 (12 mL), and the reaction solution was stirred at room temperature for one hour. A catalytic amount of benzoyl peroxide (52 mg, 0.22 mmol) was added and the reaction solution was stirred at 60°C for 12 hours. The reaction solution was clarified by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with ethyl acetate, and washed with saturated solution of sodium thiosulfate, and brine. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to obtain 1.0 g of product **J2** (R^6 = Me, R^7 = p-F-Phenyl, R^{21} = R^{21} = Me) as a 1:1 mixture, which was used as is in the next reaction.

Method J, Step 2

To a solution of **J2** (R^6 = Me, R^7 = p-F-Phenyl, R^{21} = R^{21} = Me, 1.0 g, 2.1 mmol) and **A1** (R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methylimidazol-1-yl) and R^8 = H, 427 mg, 1.98 mmol) [US 2007/0219181, page 62] in THF (40 mL) at room temperature

was added sodium hydride (238 mg, 5.94 mmol) all at once, and the reaction solution was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction solution was quenched with water, and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in DMF (10 mL) and treated with sodium hydride (476 mg, 11.9 mmol). The reaction solution was stirred at room temperature for one hour before it was quenched with water. The layers ware separated and the organic layer was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by column chromatography using Silica Gel (hexane:triethylamine = 99:1) to obtain products **J3** (R^6 = Me, R^7 = p-F-Phenyl, R^{21} = R^{21} = Me,R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methylimidazol-1-yl)), **J4** (R^6 = Me, R^7 = p-F-Phenyl, R^{21} = R^{21} = Me, R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methylimidazol-1-yl)) and **J5** (R^6 = Me, R^7 = p-F-Phenyl, R^{21} = R^{21} = Me,R^{10} = 3-MeO-Phenyl, R^9 = 4-(4-Methylimidazol-1-yl)) in a ratio of 2:1:1, respectively.

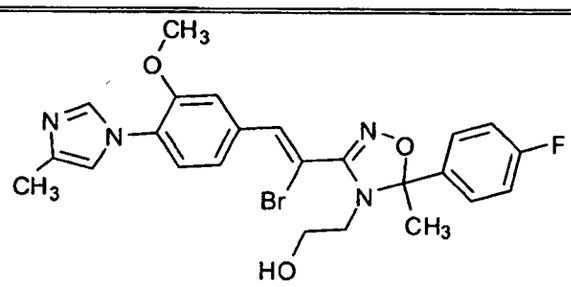
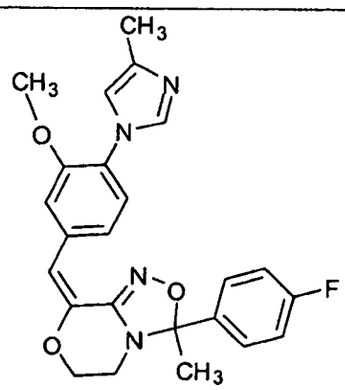
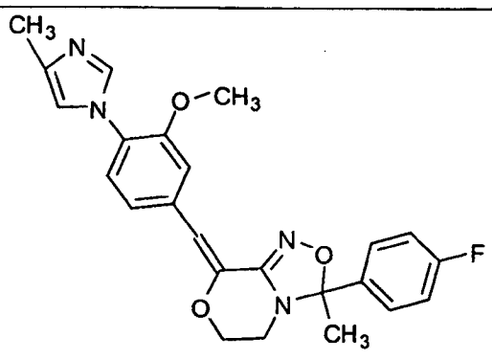
^{1}H NMR ($CDCl_3$,ppm) of **J3**: δ 7.70 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.09 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.13 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.78 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.88 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.38 (s, 3H). MS (ES-LCMS, M+1) 463.3.

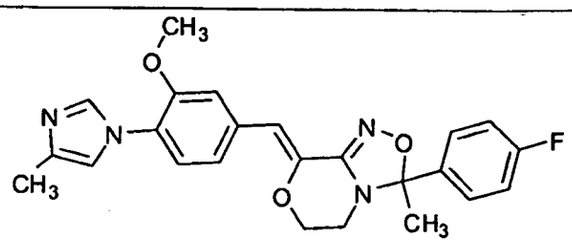
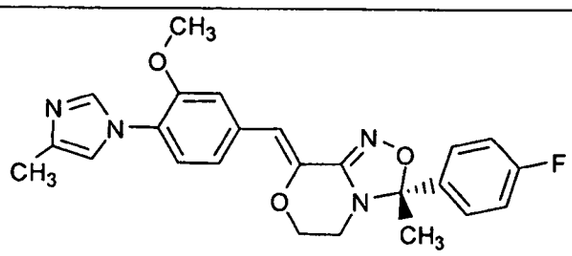
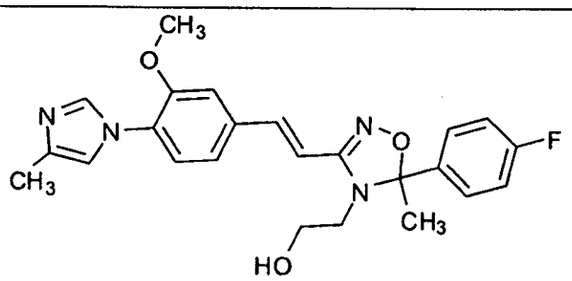
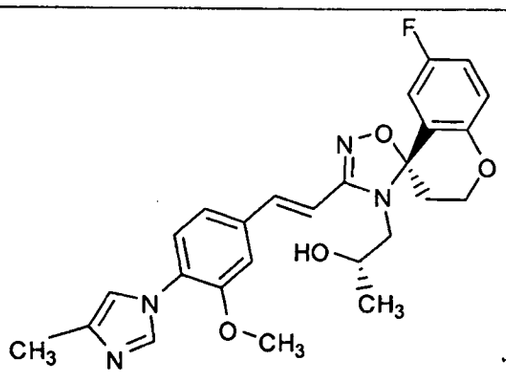
^{1}H NMR ($CDCl_3$,ppm) of **J4**: δ 7.89 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.06 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 2.72 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 3.90 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). MS (ES-LCMS, M+1) 463.3.

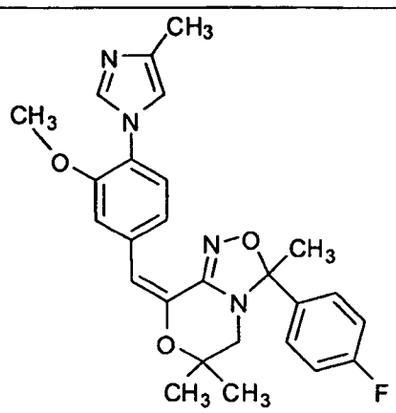
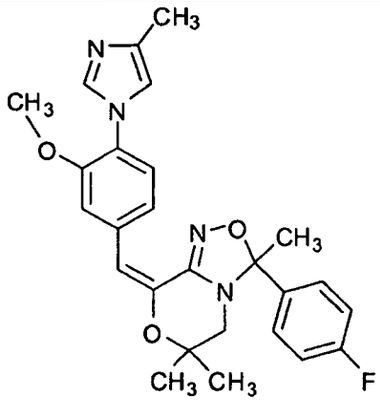
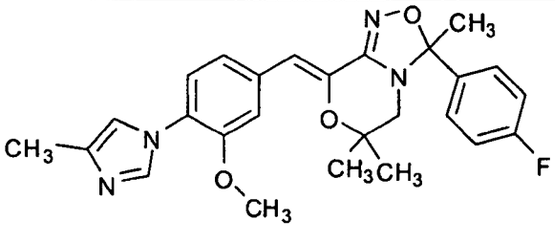
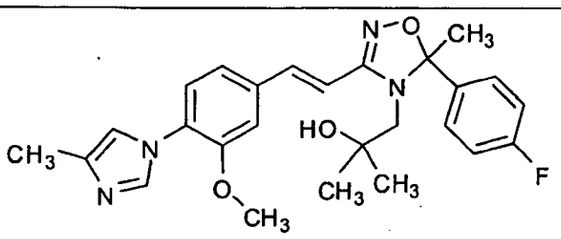
^{1}H NMR ($CDCl_3$,ppm) **J5**: δ 7.70 (s, 1H), 7.59 – 7.62 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.06 – 7.10 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.70 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.62 (br, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (s, 3H). MS (ES-LCMS, M+1) 465.3.

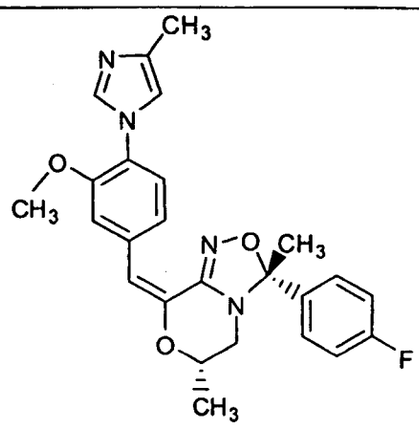
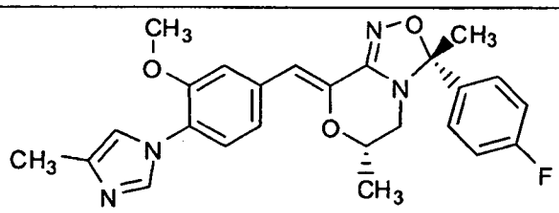
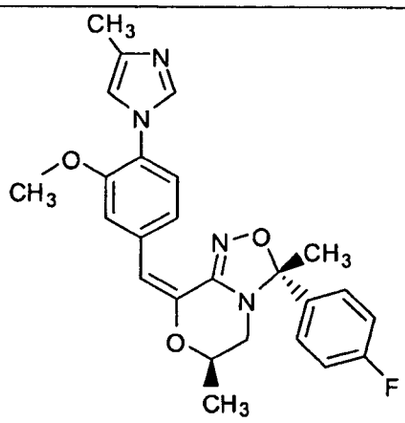
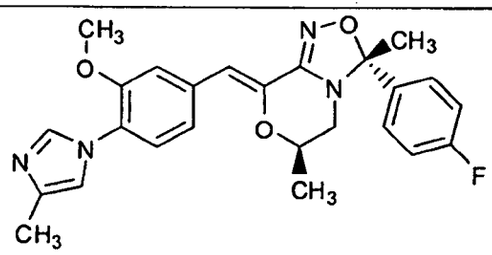
The compounds in Table 12 were synthesized using methods similar to those of Method J. In Table 12 "#" means compound number.

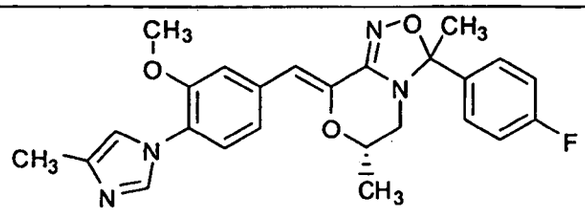
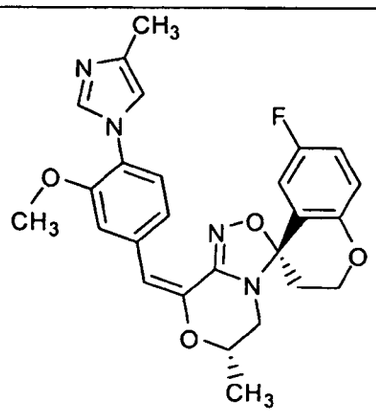
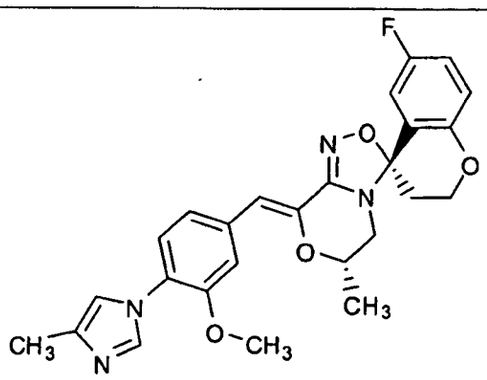
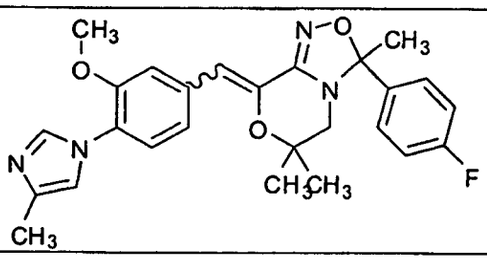
Table 12

#	Structure	Ret. Time (m)	Obs. Mass
139		2.75	515
140		2.9	435
141		2.9	435

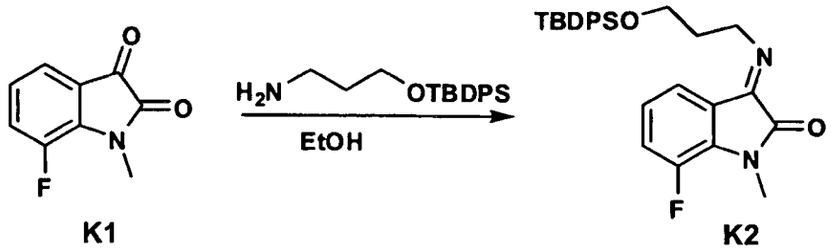
142		2.9	435
143		3	435
144		0.7	437
145			

146		3.58	463
147		3.59	463
148		3.4	463
149		3.1	465

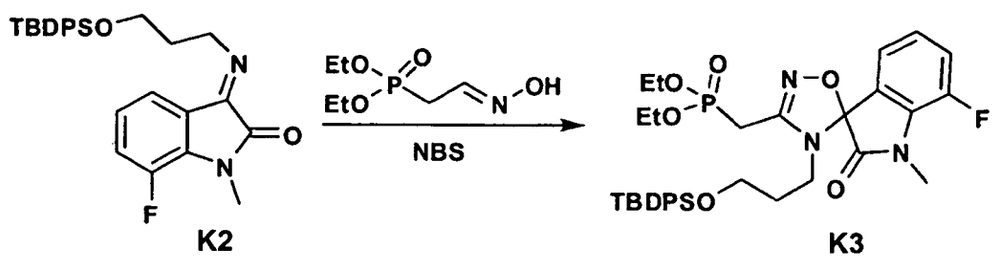
150		3.2	449
151		3.1	449
152		3	449
153		2.8	449

154		3.4	449
155		3.2	477
156		3.1	477
157		3.2	463

Method K

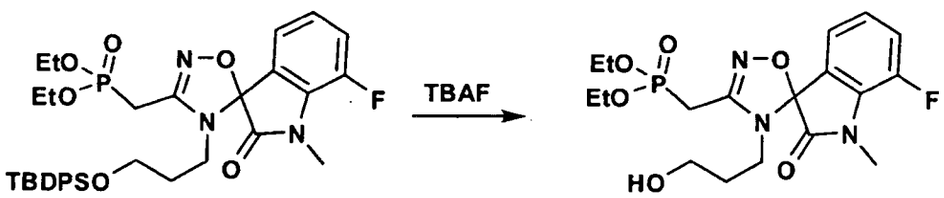


K1 K2

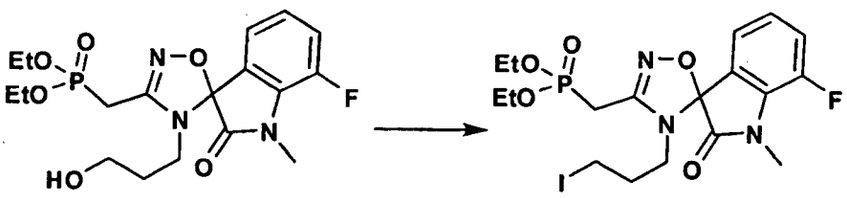


K2 K3

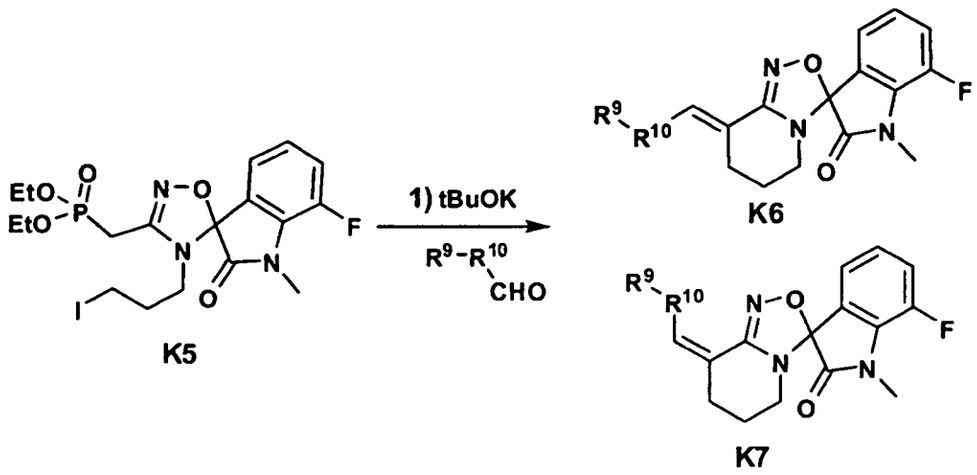
5



K3 K4



K4 K5



Method K, Step 1

A mixture 7-fluoro-1-methylisatin (**K1**,3.54 g, 19.8 mmol) and 3-(tert-butyldiphenylsilyloxy)propan-1-amine (6.90 g, 22.0 mmol) in EtOH (50 mL) was heated at 60 C for 2 h then concentrated to provide 9.55 g (100%) of product **K2**.

Method K, Step 2

To a solution of 3-diethyl 2-(hydroxyimino)ethylphosphonate (3.90 g, 20.0 mmol) in DMF (40 mL) at 0 C was added N-bromosuccinimide (3.55 g, 20.0 mmol in DMF (10 mL). The reaction was stirred at 0 C for 1 h 30 then a solution of product from Step 1 (9.55 g, 19.8 mmol) and triethylamine (2.80 mL, 20.0 mmol) in DCM (15 mL) was added. The reaction was stirred 1 h 30 at 0 C then worked-up with 1:1 Et2O/AcEt and brine. The residue was purified by chromatography over silica gel (eluted with Hexanes/EtOAc 99:1 to EtOAc) to provide 5.55 g (42%) of product **K3**.

Method K, Step 3

To a mixture of product **K3** (5.55 g, 8.31 mmol) in THF (50 mL) was added TBAF 1N in THF (10.0 mL, 10.0 mmol) and the reaction was stirred at RT overnight. After concentration, the residue was taken up in EtOAc and 0.2 N glacial HCl and brine, extracted with EtOAc, dried and concentrated. The residue

was purified by chromatography over silica gel (eluted with DCM/MeOH 100:0 to 80:20) to give 2.57 g (72%) of product **K4**.

Method K, Step 4

To a solution of product **K4** (2.57 g, 6.00 mmol) in DCM (40 mL) at 0 C was added methanesulfonyl chloride (605 uL, 7.78 mmol) followed by triethylamine (1.25 mL, 9.00 mmol) and the reaction was stirred 10 min at RT. The final mixture was diluted with sat. NH4Cl, extracted with DCM, dried and concentrated. The residue was purified by chromatography over silica gel (eluted with EtOAc/MeOH 100:0 to 80:20) to give 2.32 g (76%) of intermediate mesylate. This intermediate was treated with LiI (1.60 g, 12 mmol) and CaCO3 (1.20 g, 12.00 mmol) in acetonitrile (40 mL) and heated 1 h at 80 C then diluted with sat. Na2S2O3 and sat. NaHCO3, extracted with EtOAc, dried and concentrated then purified by chromatography over silica gel (eluted with EtOAc/MeOH 100:0 to 80:20) to provide 1.97 g (80%) of product **K5**.

Method K, Step 5

To a solution of product **K5** (1.95 g, 3.60 mmol) in THF (25 mL) at 0 C was added tBuOK 1N in THF (3.80 mL, 3.80 mmol) and the reaction was stirred 15 min. 3-Methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (780 mg, 3.60 mmol) was then added followed, 5 min later, by tBuOK 1N in THF (3.80 mL, 3.80 mmol). The reaction was stirred 1 h at 0 C then poured into half-brine, extracted with EtOAc, dried and concentrated. The residue was purified by chromatography over silica gel (eluted with DCM/MeOH 100:0 to 80:20) to give 1.44 g of product as a Z (**K6**) and E (**K7**) racemic mixture.

The mixture (700 mg) was purified by HPLC over Chiracel OD column (eluted with Hexanes/isopropanol 15:85) to provide, in order of elution:

Compound K(6), (Z) isomer, enantiomer 1, 103 mg: [α]D = -69.1 (c = 1, DCM); ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) for (-)-**K6**: δ 7.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.10-7.30

(m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.90-2.10 (m, 2H); LCMS (MH^+) = 474.42; retention time = 3.21 min.

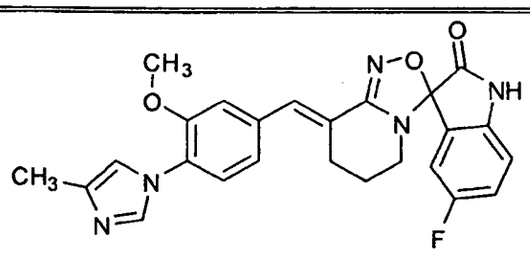
Compound K(7), (E) isomer, enantiomer 1, 216 mg: [α]D = -31.5 (c = 1, DCM); ^1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) for (-)-**K7**: δ 7.71 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.00-7.20 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.85-2.00 (m, 2H); LCMS (MH^+) = 474.42; retention time = 3.12 min.

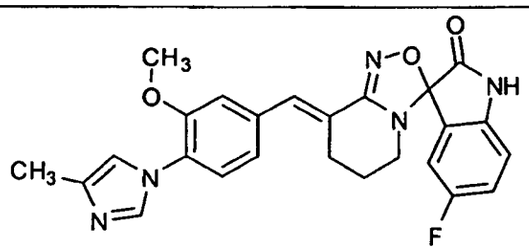
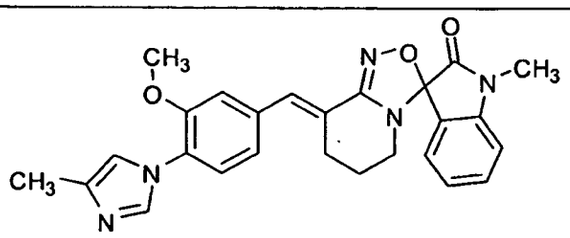
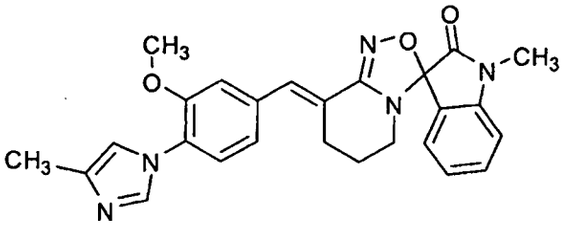
Compound K(7), (E) isomer, enantiomer 2 for (**K7**), 149 mg: [α]D = +39.5 (c = 1, DCM); ^1H NMR identical to (E) isomer, enantiomer 1; LCMS (MH^+) = 474.42; retention time = 3.09 min.

Compound K(6), (Z) isomer, enantiomer 2 (**K6**), 85 mg: [α]D = +76.1 (c = 1, DCM); ^1H NMR identical to (Z) isomer, enantiomer 1; LCMS (MH^+) = 474.42; retention time = 3.09 min.

The compouonds in Table 13 were synthesized using Method similar to those of Method K. In Table 13 "#" means compound number. Also, in Table 13, "E" means enantiomer.

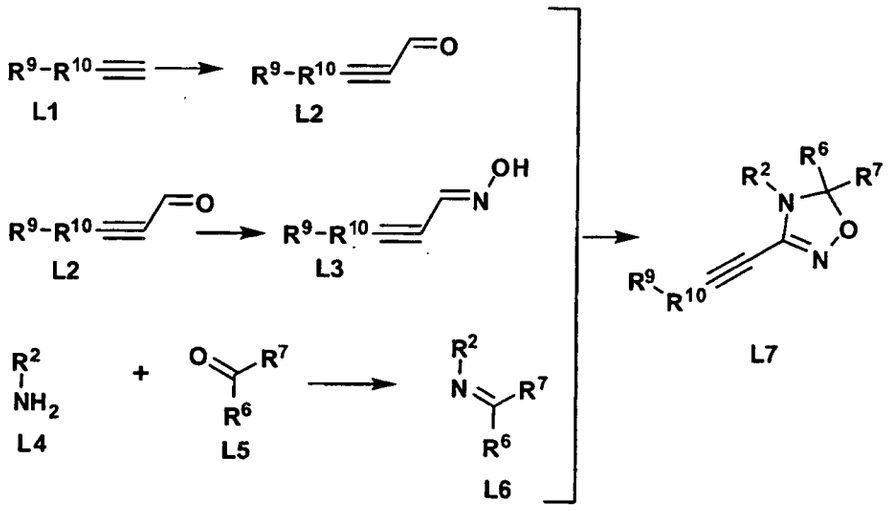
Table 13

#	Structure	Ret. Time (min)	Obs. Mass	
158		2.9	460	E

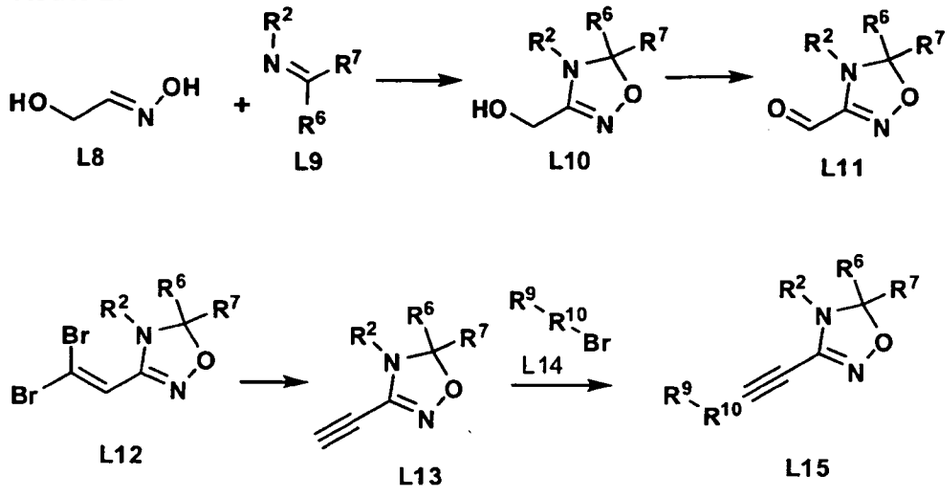
159		2.7	460	E
160		6	456	E
161		6	456	E

Method L

Route 1:



Route 2:



If one were to follow a procedure similar to that of Method A one would prepare compounds L7 and L10.

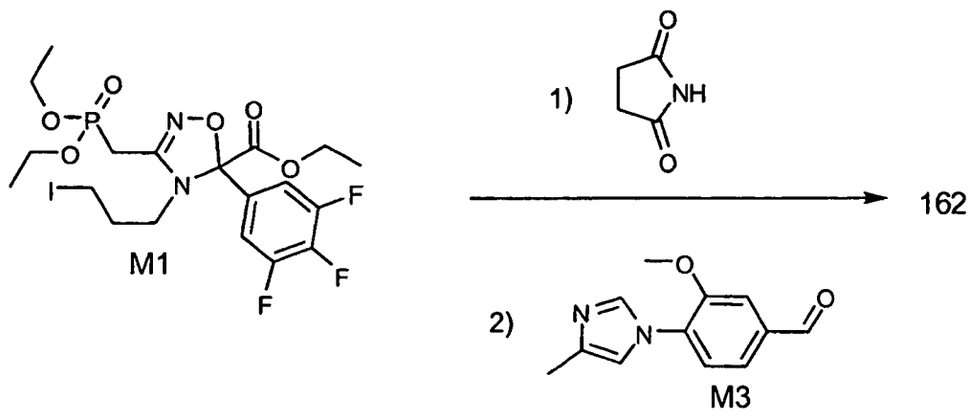
If one were to follow Route 2 one would convert L10 to L7.

If one were to treat L10 (1 equiv) with Dess-Martin periodinane reagent (1.2 equiv) in DCM at room temperature one would obtain L11 after aqueous work up and chromatography.

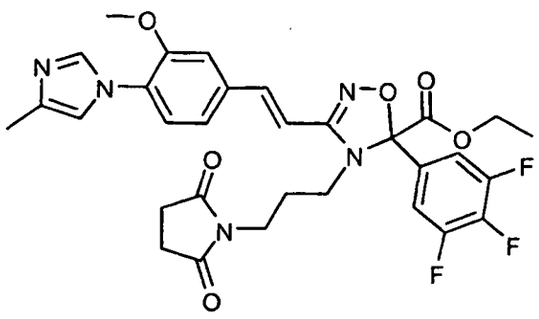
If one were to add n-BuLi to a THF solution of CBr_4 at -78^{0}C, and after 30 minutes add a THF solution of L11 drop wise, and warm up the reaction mixture to room temperature, and follow by aqueous work up, one would obtain L12. If one were to treat L12 with 1 equiv of n-BuLi then one would obtain L13 after aqueous work up and purification.

If one were to treat L13 with bromide L14 in toluene in the presence of triethylamine, $Pd(PPPh_3)_4$ and CuI, one would obtain L7 after aqueous work up and chromatograph.

Method M

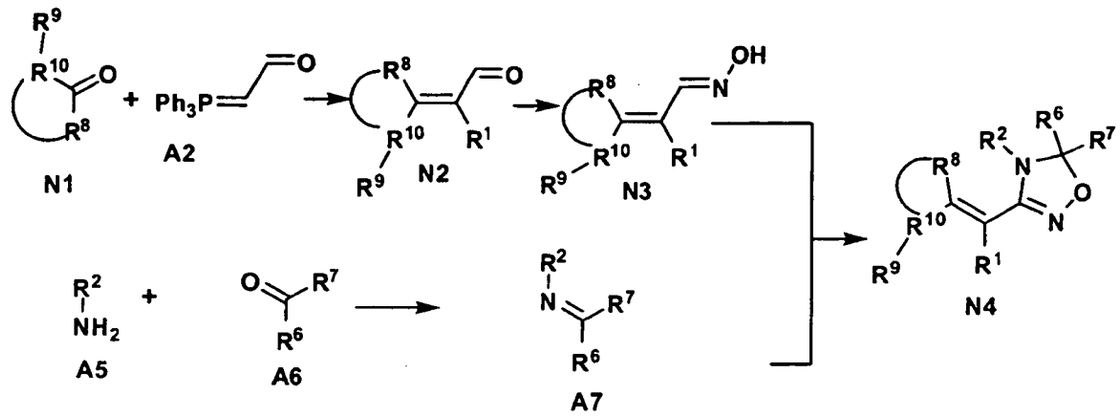


162 =

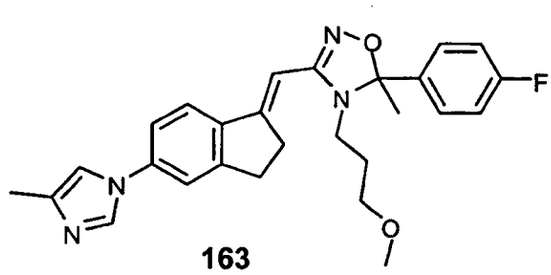


NaH (0.09g) was added slowly to a stirred solution of **M1** (obtained using method similar to Method B leading to **B5**, 1.07 g) and succinimide (1 eq.) in 50 mL of anhydrous THF at -20°C under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred between -20°C and 0°C for 1h, then 50°C for 24h. It was then cooled to 0°C before NaH (0.09g) and aldehyde **M3** (0.39g in 10mL of anhydrous THF) was added to the mixture. After stirring at 0°C for 0.5h, and r.t. for 24h, the reaction was quenched with iced water, and extracted with EtOAc. The organic phase was washed with NH_4Cl and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and evaporated. The residue was purified by a flash silica gel column and eluted with MeOH/DCM to give 0.14 g of **162**.

Method N:

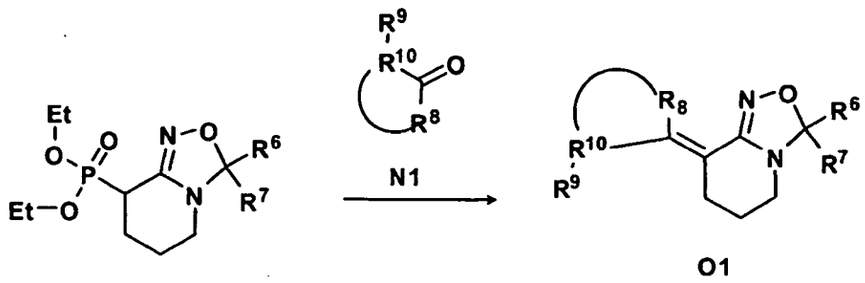


If one were to react Compound **N1** (wherein **N1** is 5-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-one, i.e., R^9 is 4-(4-methylimidazol-1-yl), and R^{10} and R^8, taken together with the atoms to which they are bound, form an indanone ring, see, for example, CA:125460-31-3) with compound **A2,** following procedures similar to Method A step 1 and step 2, one would obtain compounds **N2** and **N3** (wherein R^1 is H). If one were to react **N3** with compound **A7** (wherein R^2 is 3-MeO-propyl, R^6 is Me, and R^7 is p-F-phenyl), following a procedure similar to Method A step 4, one would obtain compound **N4** (i.e, (E)-5-(4-fluorophenyl)-4-(3-methoxypropyl)-5-methyl-3-((5-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)methyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazole, identified as compound 163 below).

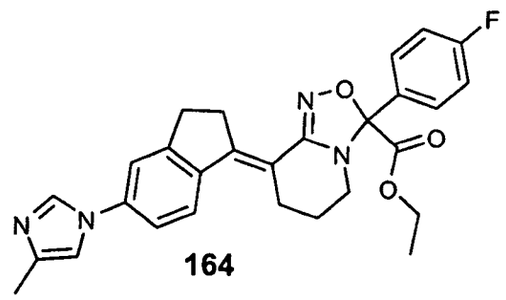


163

Method O

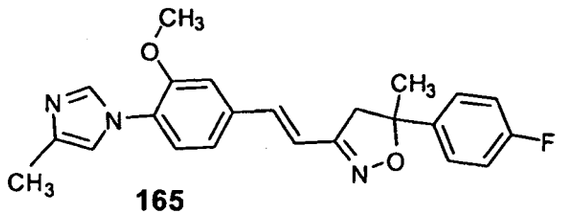


If one were to react compound **B7** (wherein R^6 is p-F-Phenyl and R^7 is carboethoxyl) with compound **N1** (wherein **N1** is 5-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-one, i.e., R^9 is 4-(4-Methylimidazol-1-yl), and R^{10} and R^8, together with the atoms to which they are bound, form an indanone ring, see, for example, CA:125460-31-3), following a procedure similar to Method B step 6, one would obtain compound **O1** (i.e., (E)-ethyl 3-(4-fluorophenyl)-8-(5-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylidene)-5,6,7,8-tetrahydro-3H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]pyridine-3-carboxylate, identified as compound 164 below).

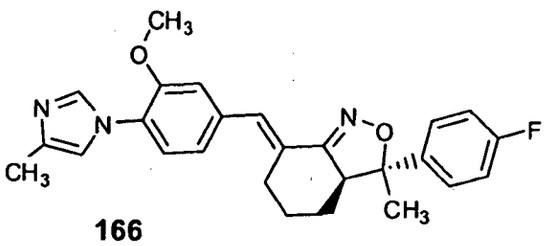


164

Compounds 165, 166, and 167:

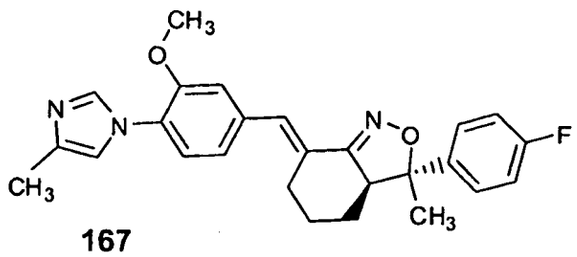


165
Obs. Mass 392.2
Retention Time (min) 2.98



166
Obs. Mass 432.2
Retention Time (min) 3.24

and



167
Obs. Mass 432.2
Retention Time (min) 3.3

were prepared using procedures similar to those of Method A. Thus, another embodiment of this invention is directed to compounds of formula I selected from the group consisting of compounds 165, 166 and 167. Another embodiment of this invention is directed to compounds of formula I selected from the group consisting of compounds 1 to 167. Another embodiment is directed to compound 165. Another embodiment is directed to compound 166. Another embodiment is directed to compound 167.

Assay:

Secretase Reaction and Aβ Analysis in Whole Cells: HEK293 cells overexpressing APP with Swedish and London mutations were treated with the specified compounds for 5 hour at 37 °C in 100 ml of DMEM medium containing 10% fetal bovine serum. At the end of the incubation, total Aβ, Aβ40 and Aβ42 were measured using electrochemiluminescence (ECL) based sandwich immunoassays. Total Aβ was determined using a pair of antibodies TAG-W02 and biotin-4G8, Aβ40 was identified with antibody pairs TAG-G2-10 and biotin- 4G8,

while Aβ42 was identified with TAG-G2-11 and biotin-4G8. The ECL signal was measured using Sector Imager 2400 (Meso Scale Discovery).

MS Analysis of Aβ Profile: Aβ profile in conditioned media was determined using surface enhanced laser desorption/ionization (SELDI) mass spectrometry. Conditioned media was incubated with antibody W02 coated PS20 ProteinChip array. Mass spectra of Aβ captured on the array were read on SELDI ProteinChip Reader (Bio-Rad) according to manufacture's instructions.

CSF Aβ Analysis: Aβ in rat CSF was determined using MSD technology as described above. Aβ40 was measured using antibody pair Tag-G2-10 and biotin-4G8, while Aβ42 was measured using Tag-anti Aβ42 (Meso Scale Discovery) and biotin-4G8. The ECL signal was measured using Sector Imager 2400 (Meso Scale Discovery).

MS analysis of Aβ profile: To isolate Aβ products from conditioned media, cells expressing APP were grown to 90% confluence and re-fed with fresh media containing γ-secretase modulator. The conditioned media, harvested after 16 h of incubation, were incubated overnight with antibody W02 in RIPA buffer (20 mM Tris-HCl, pH7.4, 150 mM NaCl, 0.2% Twenn 20, 0.2% Triton 100 and 0.2% NP40). Protein A plus G agarose (Calbiochem) was added to the reaction and the mixture was rocked at room temperature for another 2 h. The agarose beads were then collected by centrifugation and washed 3 times with RIPA buffer and twice with 20 mM Tris (pH 7.4). The immunoprecipitated peptides were eluted from the beads with 10 μL of 10% acetonitrile/ 0.1% trifluoroacetic acid (TFA).

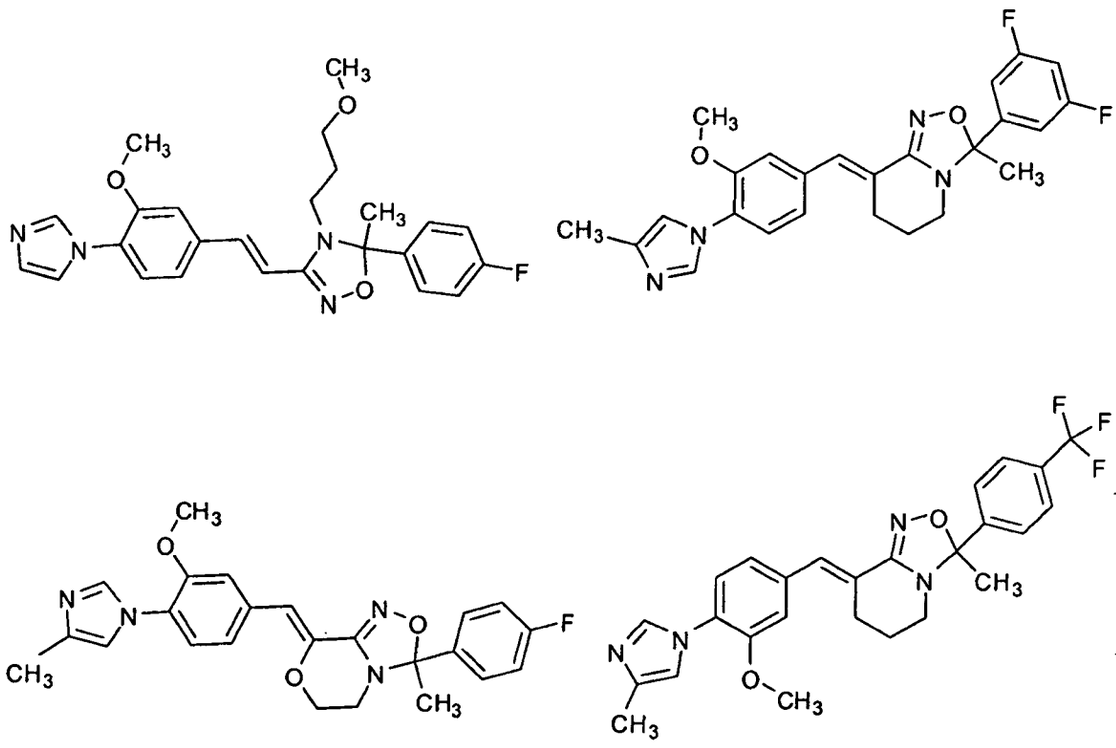
Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometric (MALDI MS) analysis of Aβ was performed on a Voyager-DE STR mass spectrometer (ABI, Framingham, MA). The instrument is equipped with a pulsed nitrogen laser (337 nm). Mass spectra were acquired in the linear mode with an acceleration voltage of 20 kV. Each spectrum presented in this work represents an average of 256 laser shots. To prepare the sample-matrix solution, 1 μL of immunoprecipitated Aβ sample was mixed with 3 μL of saturated α-cyano-4-hydroxycinnamic acid

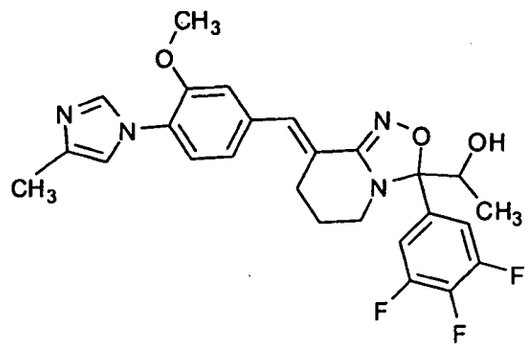
solution in 0.1% TFA/acetonitrile. The sample-matrix solution was then applied to the sample plate and dried at ambient temperature prior to mass spectrometric analysis. All the spectra were externally calibrated with a mixture of bovine insulin and ACTH (18-39 clip).

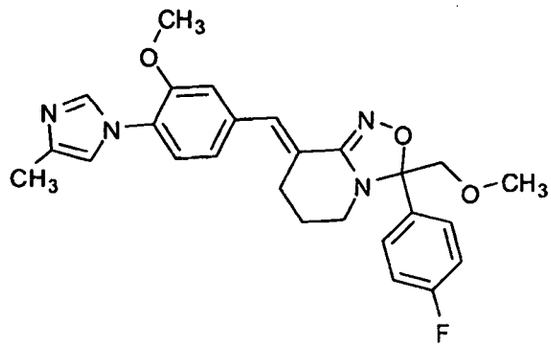
Compounds 1 to 162 had an Aβ42 IC50 from about 10 nM to 21.5 uM.

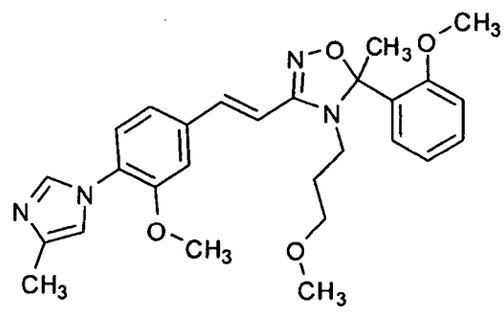
The compounds in Table 14 had an Aβ42 IC50 from about 10 nM to 10uM and an Abtotal/Aβ42 IC50 ratio from about 5 to 1000.

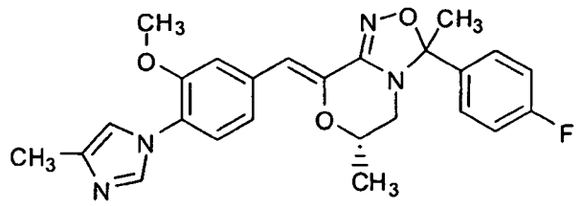
Table 14

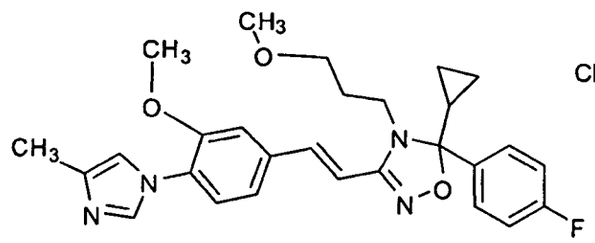


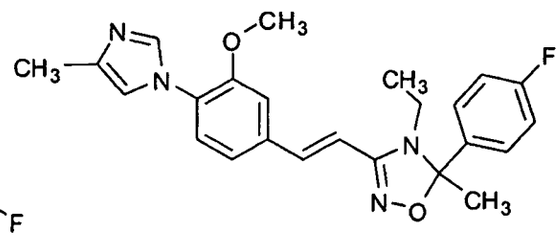


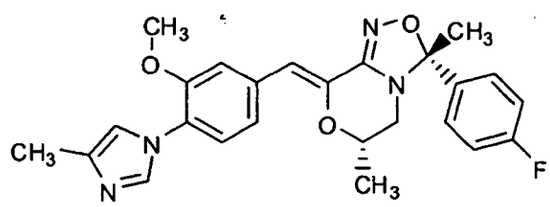


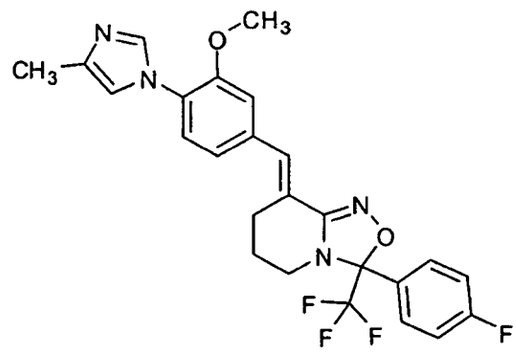


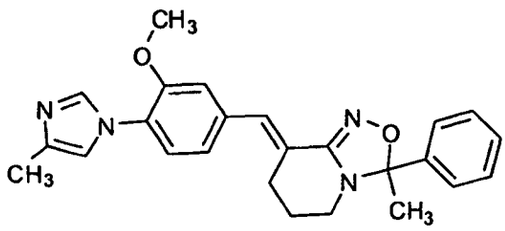


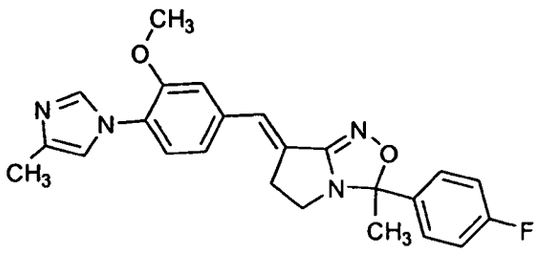


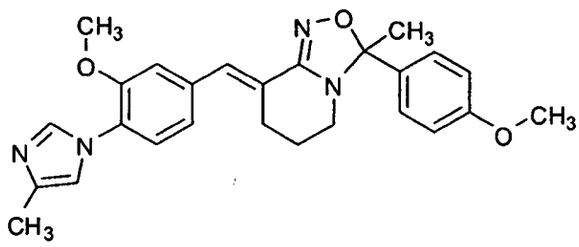


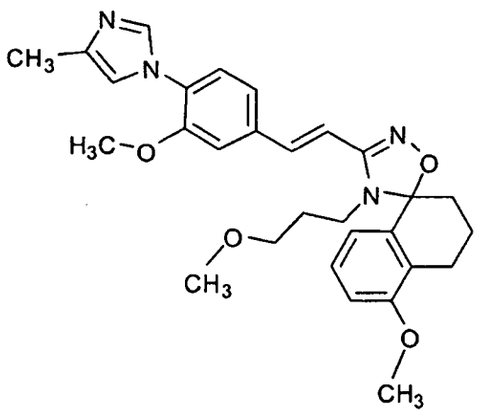


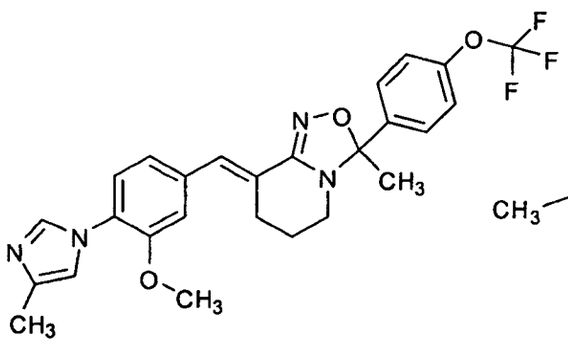


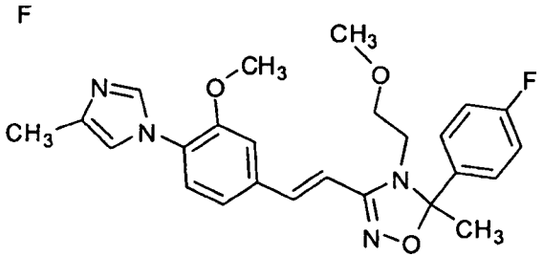


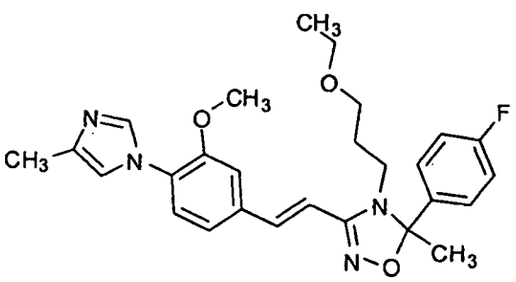


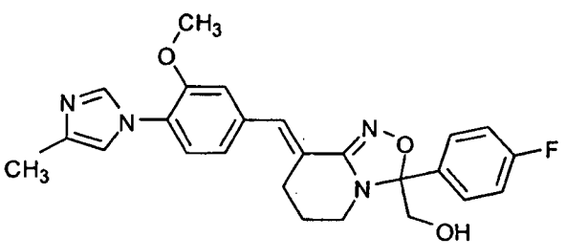


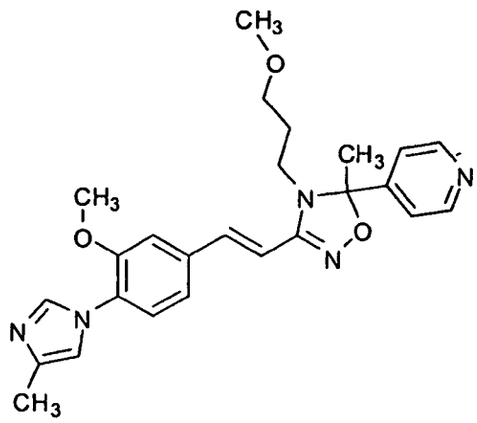


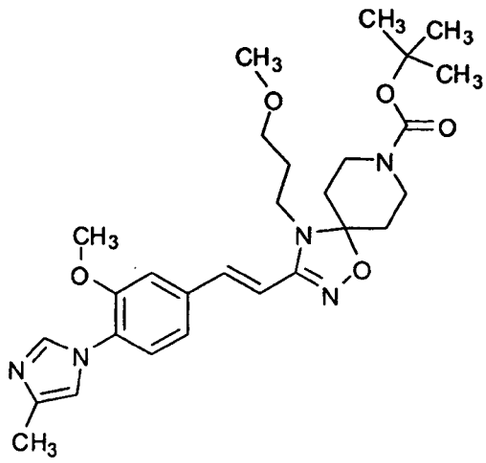


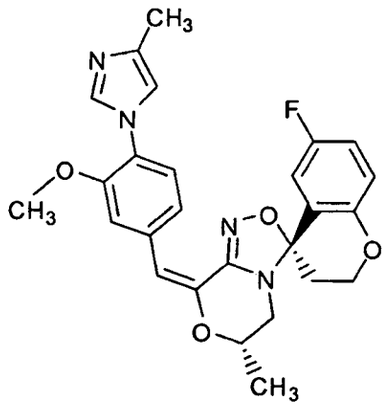


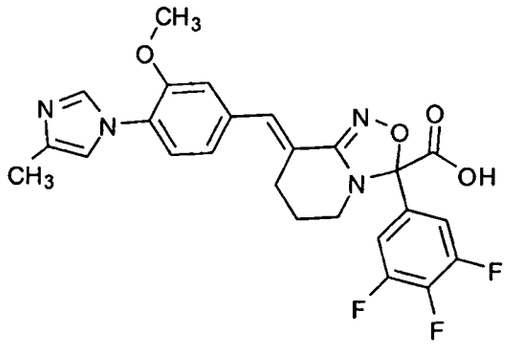


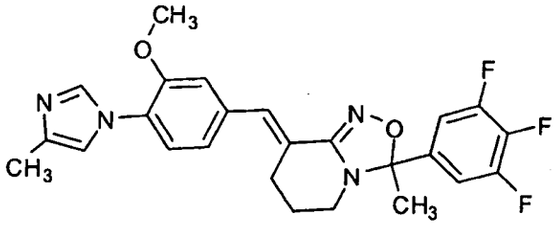


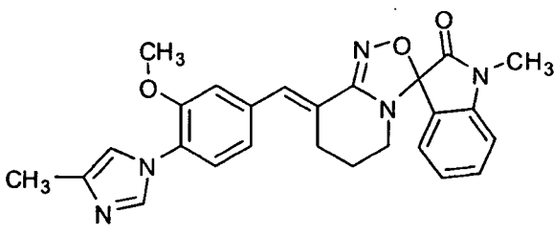


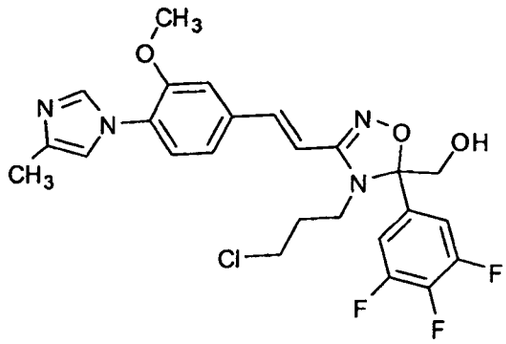


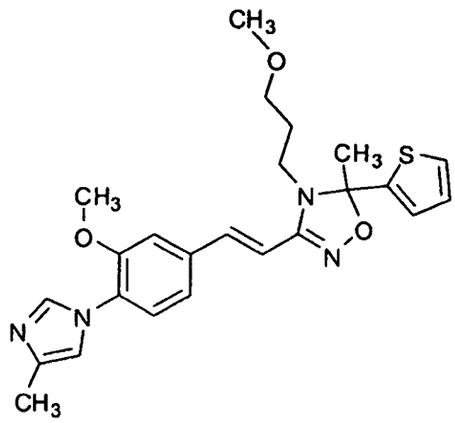


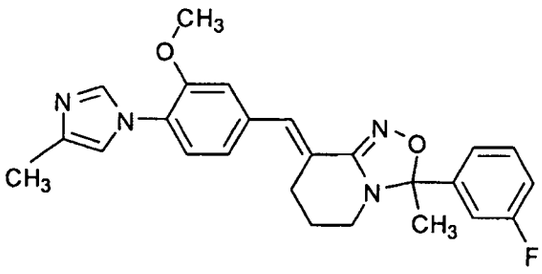


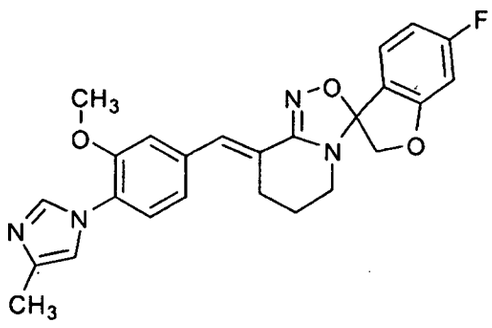


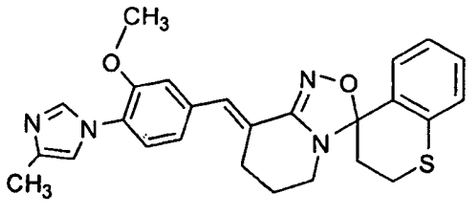


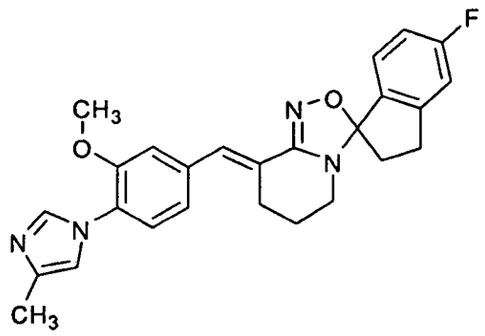


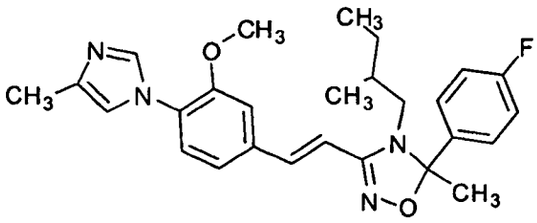


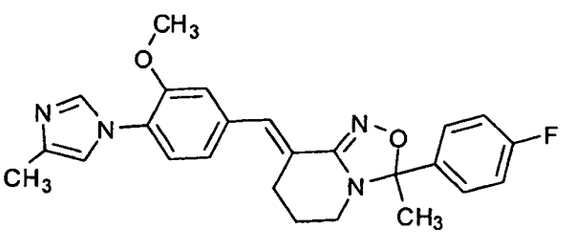


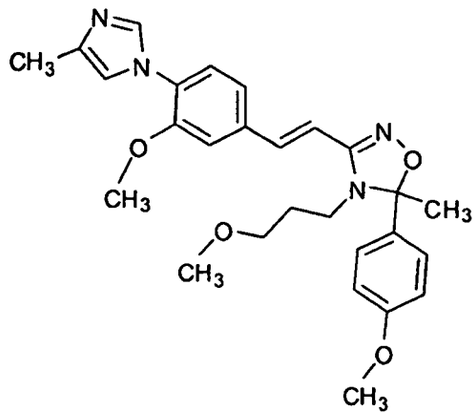


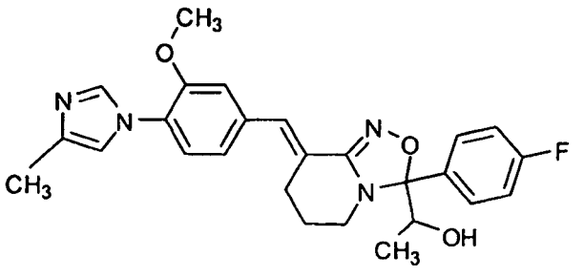


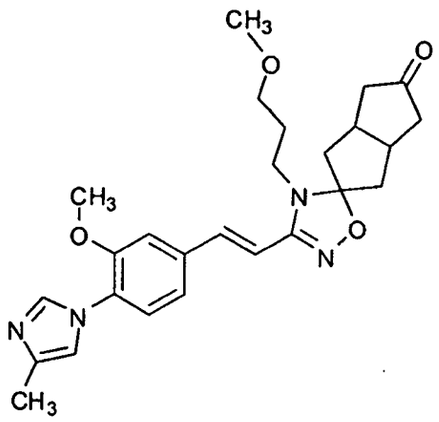


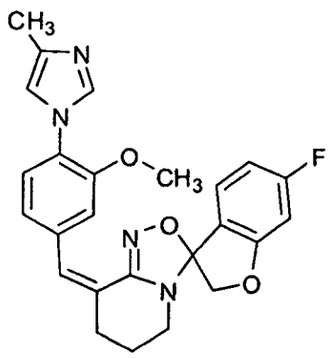


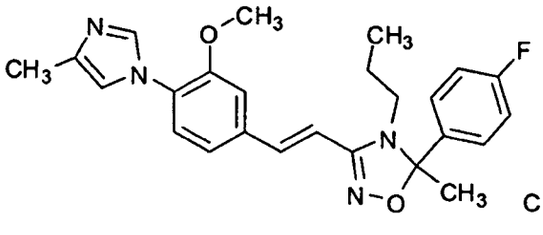


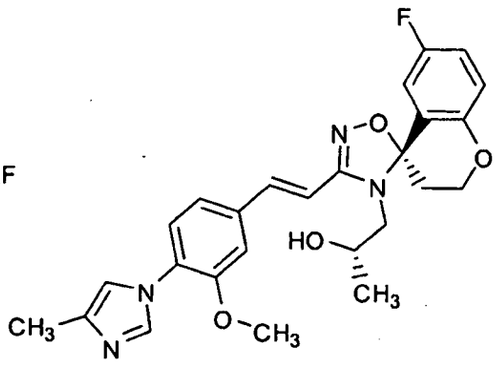


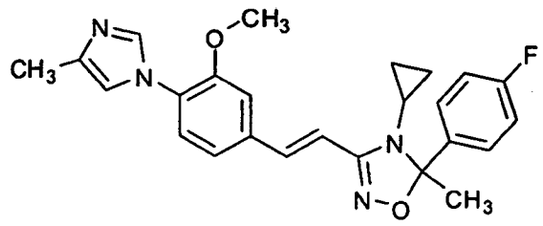


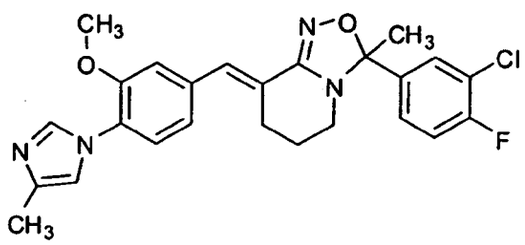


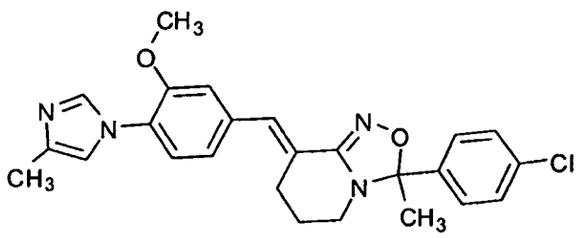


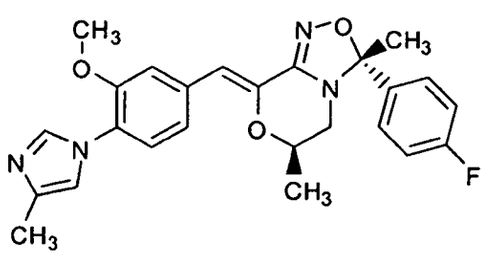


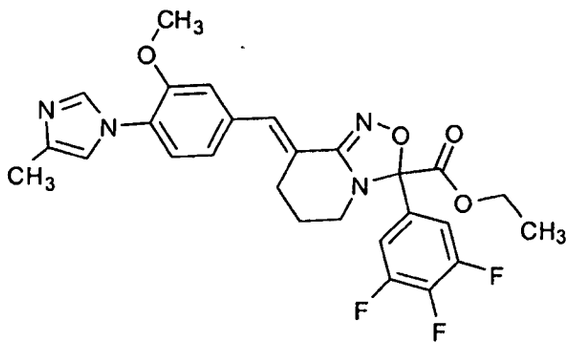


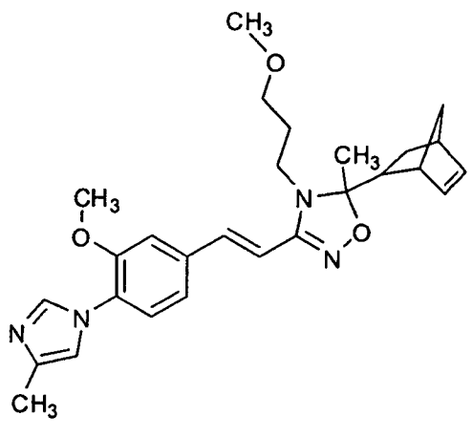


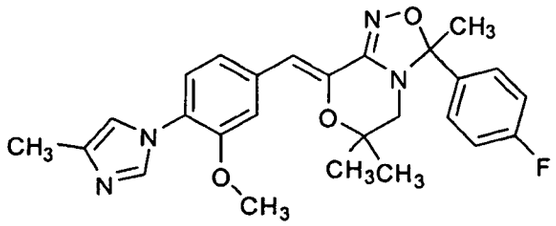


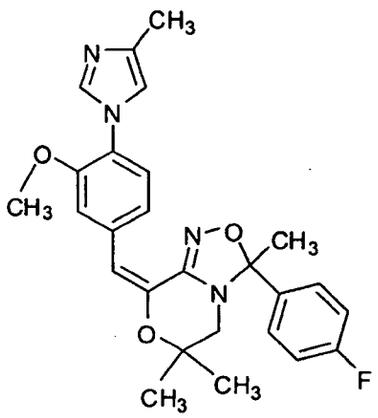


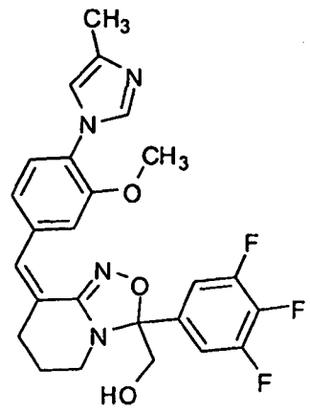


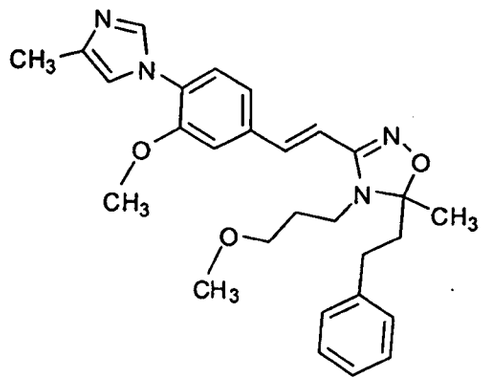


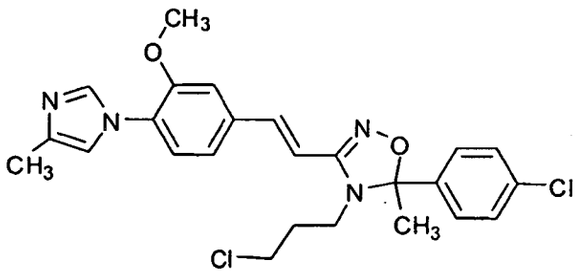


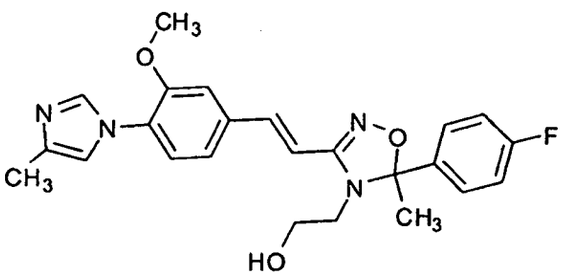


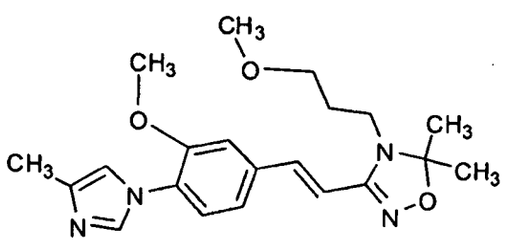


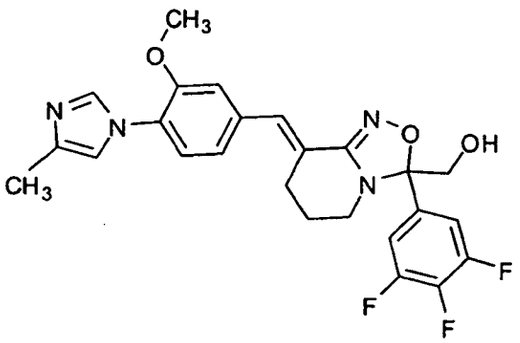


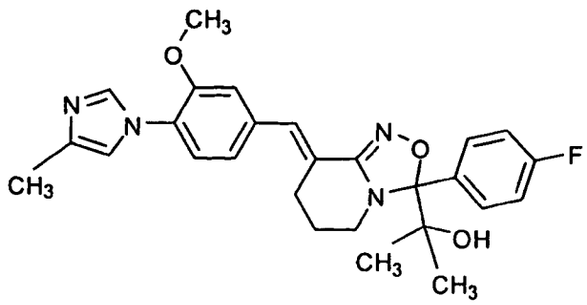


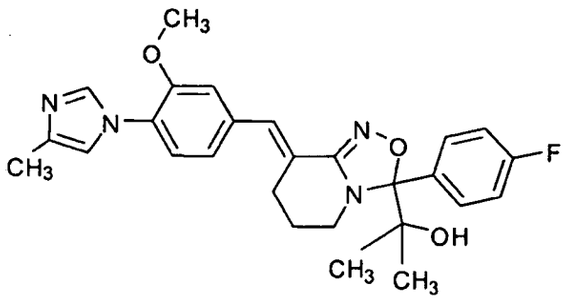


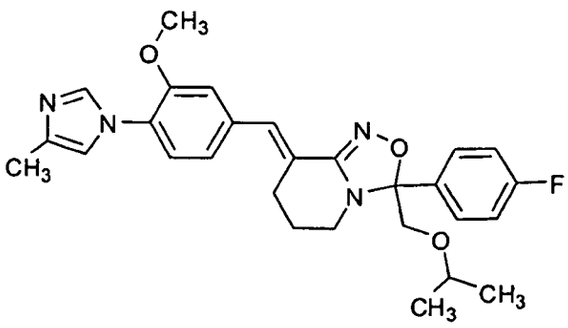


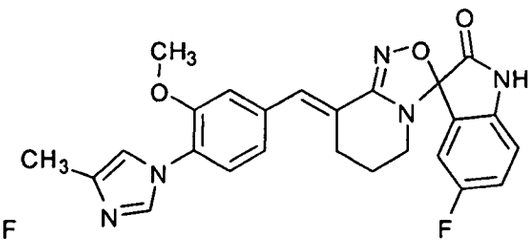


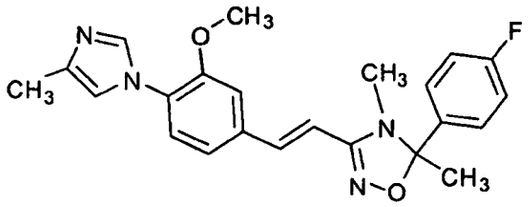


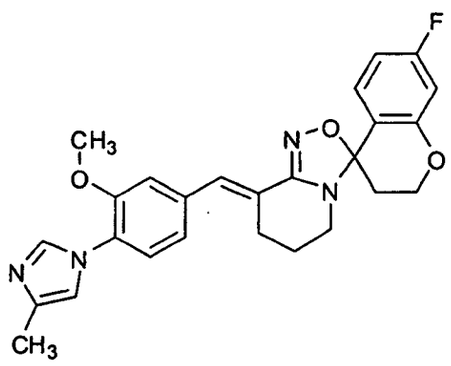


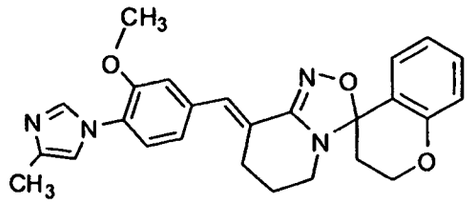


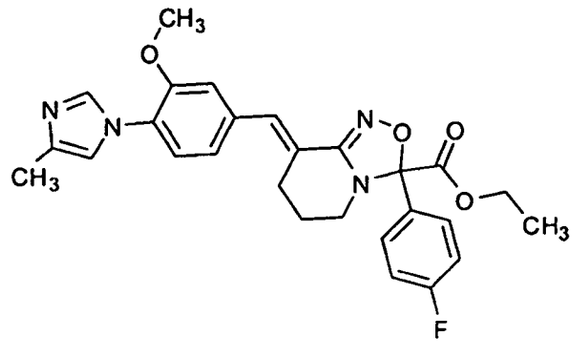


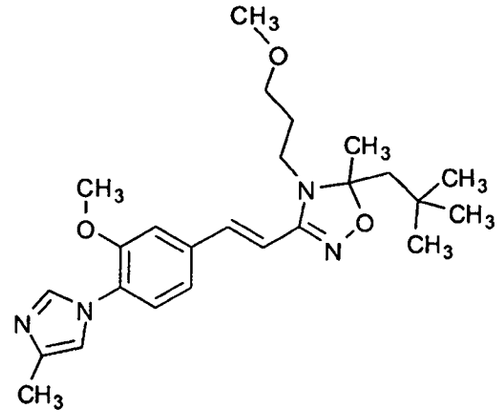


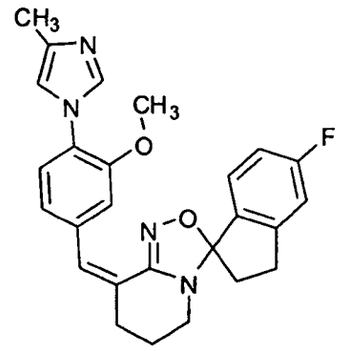


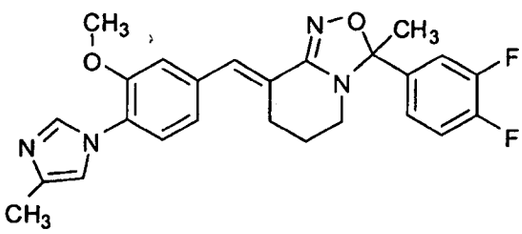


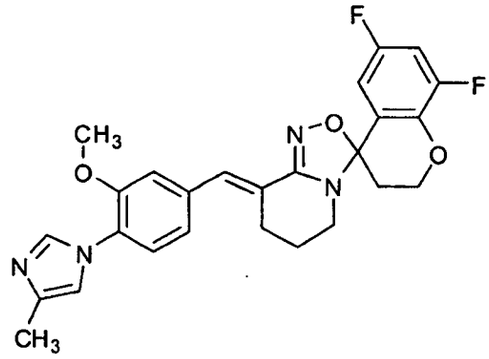




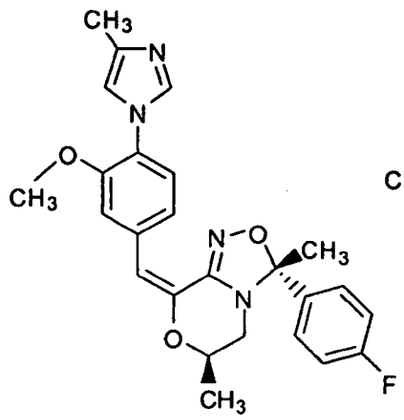


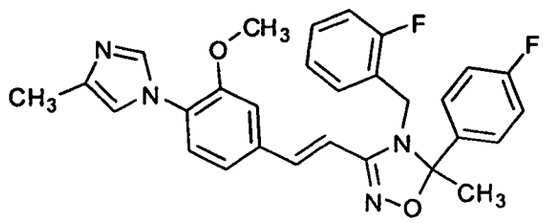


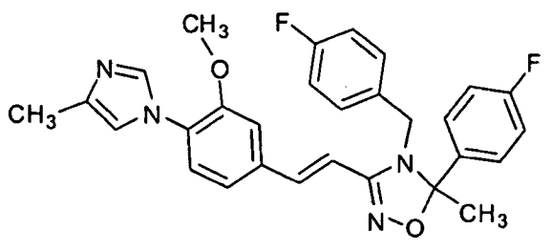


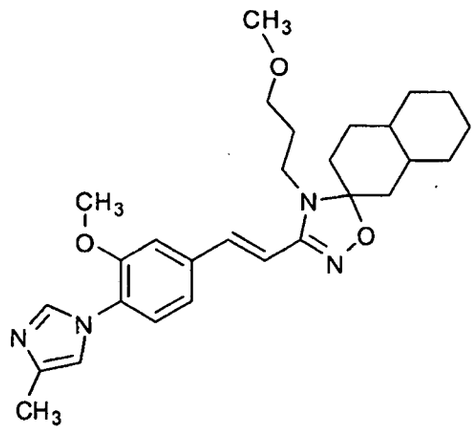


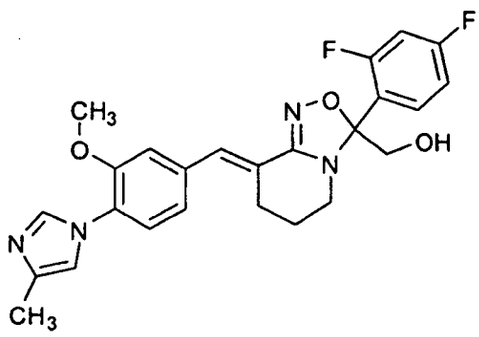
5

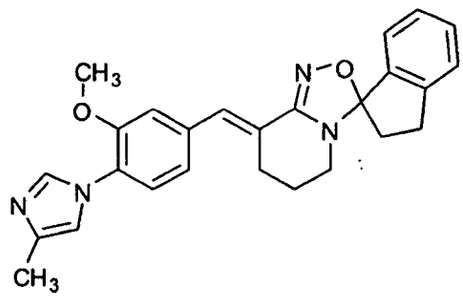


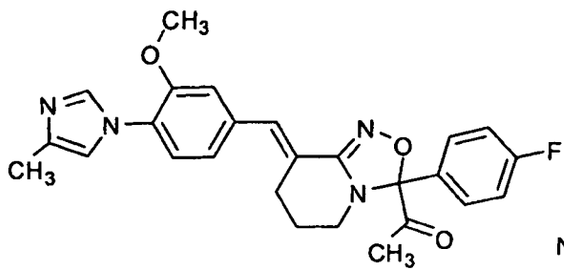


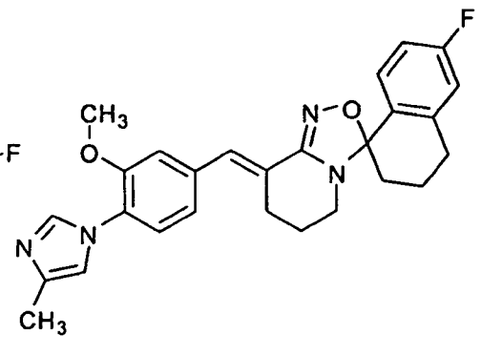


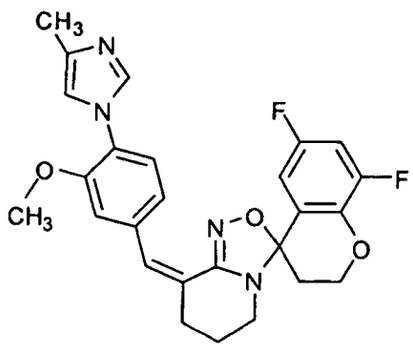


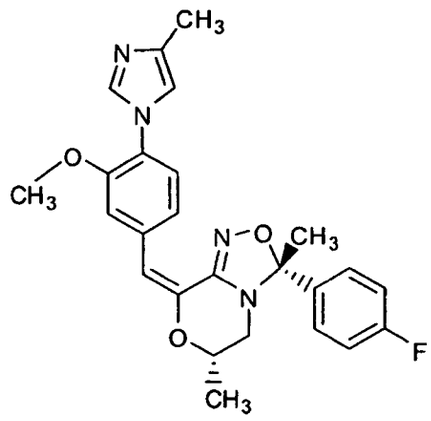


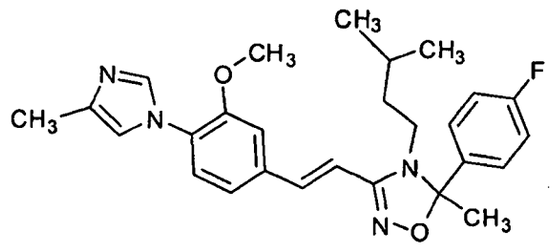


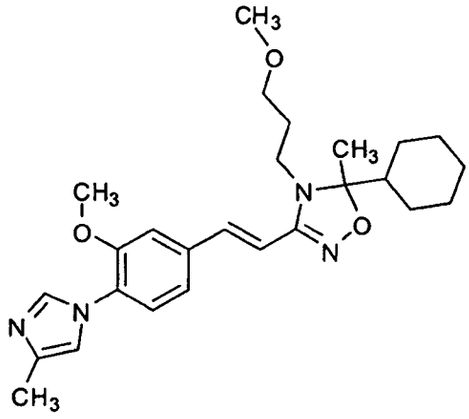


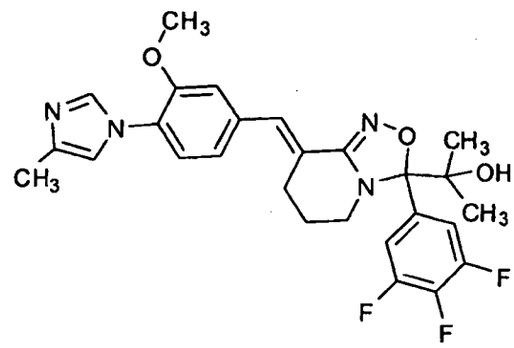


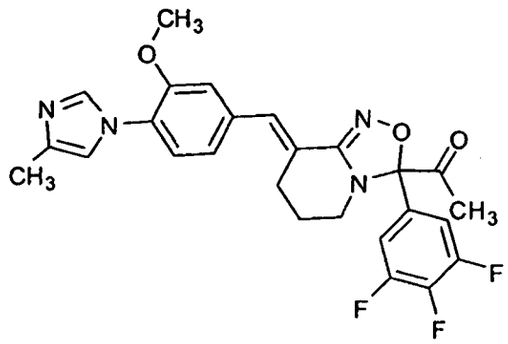


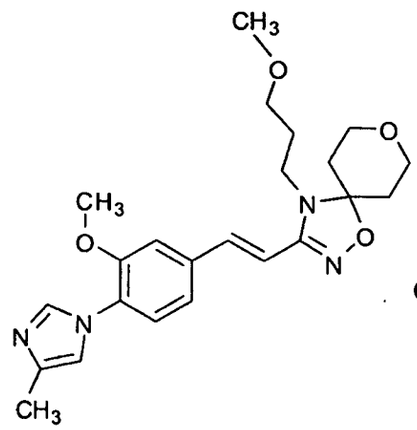


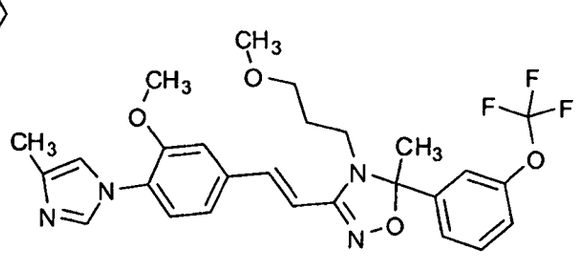


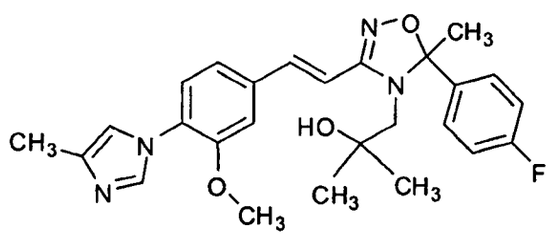


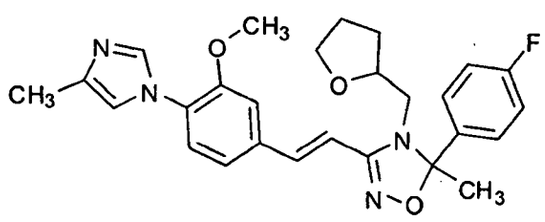








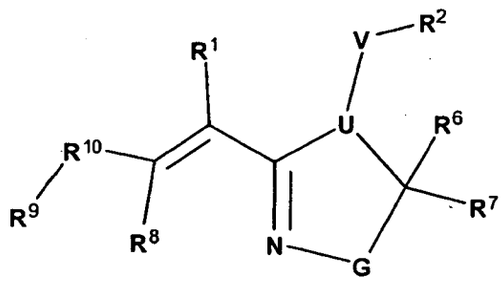




While the present invention has been described with in conjunction with the specific embodiments set forth above, many alternatives, modifications and other variations thereof will be apparent to those of ordinary skill in the art. All such alternatives, modifications and variations are intended to fall within the spirit and scope of the present invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



Formula I

wherein:

U is $\overset{\}}{\}}-CR^5$ or N;

G is O or S;

V is selected from the group consisting of a bond, O, -C(O)-, and $N(R^{14})$;

R^1 is selected from the group consisting of H, halo, alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

R^2 is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same

or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

or, alternatively, R^1 and R^2 may be joined together to form a C5-C8 cycloalkyl or a 5-8 membered heterocyclyl moiety, with each of said cycloalkyl or heterocyclyl moiety being unsubstituted or optionally independently being substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

or, alternatively, R^1 and R^8 are taken together to form a bond;

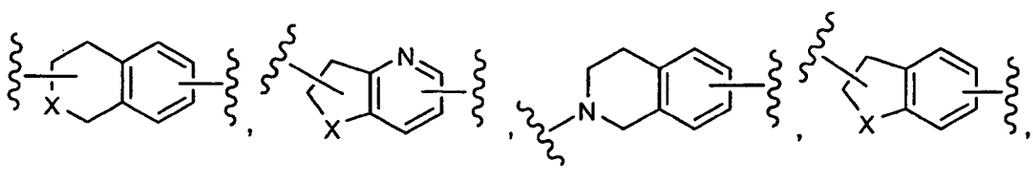
R^5, R^6 and R^7 can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

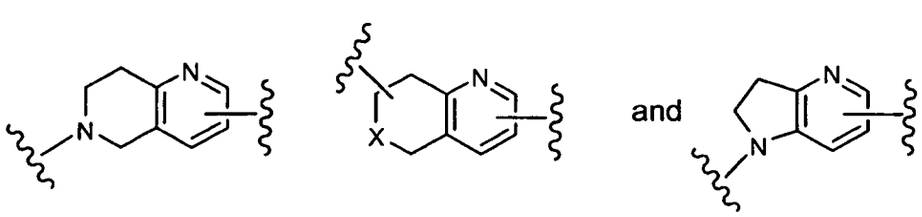
or alternately, R^6 and R^7 can be joined together to form a carbocyclic spirocyclic moiety or a heterocyclic spirocyclic moiety wherein each of said carbocyclic spirocyclic moiety and heterocyclic spirocyclic moiety can be: (i) unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below, or (ii) fused with an aryl, heteroaryl, cycloalkyl or heterocycloalkyl ring, wherein each of said carbocyclic spirocyclic moiety, heterocyclic spirocyclic moiety, aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocycloalkyl ring can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the

same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

R^8 is selected from the group consisting of H, halo, -CN, -OR^{15}, -$C(O)R^{15}$, -$C(O)OR^{15}$, -$C(O)N(R^{15})(R^{16})$, -SR^{15}, -$S(O)N(R^{15})(R^{16})$, -$CH(R^{15})(R^{16})$, -$S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, –$C(=NOR^{15})R^{16}$, -$P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, -$N(R^{15})(R^{16})$, -alkyl-$N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$R^{15}$; -$CH_2N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})S(O)R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$S(O)R^{15}$, -$N_3$, -$NO_2$ and -$S(O)_2R^{15}$, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, with each of said alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl- being unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

R^{10} is selected from the group consisting of a bond, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, arylalkenyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl-, heterocyclyalkyl- and the moieties:





where X is O, N(R^{14}) or S;

wherein each of said alkyl-, aryl-, arylalkyl-, arylalkenyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- heterocyclyalkyl- and the above-noted moieties for R^{10} can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

or, alternatively, R^8 and R^{10}, together with the carbon atom to which they are bound, can form a C_4-C_7 carbocyclic (e.g., cycloalkyl) ring, or a 4-7 membered heterocyclyl ring, or a C_4-C_7 carbocyclenyl (e.g., cycloalkenyl) ring, or a 4-7 membered heterocyclenyl ring; and wherein said carbocyclic ring, heterocyclyl ring, carbocyclenylring, or heterocyclenyl ring is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents;

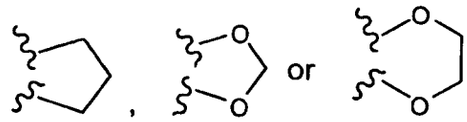
R^9 is selected from the group consisting of alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

R^{14} is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -CN, -C(O)R^{15}, -C(O)OR^{15}, -C(O)N(R^{15})(R^{16}), -S(O)N(R^{15})(R^{16}), -$S(O)_2$N(R^{15})(R^{16}), –C(=NOR^{15})R^{16}, and -P(O)(OR^{15})(OR^{16}), and wherein each of said alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl groups is optionally substituted with 1-5 substituents independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

R^{15}, R^{16} and R^{17} are independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylcycloalkyl, arylheterocyclyl, R^{18}-alkyl, R^{18}-cycloalkyl, R^{18}-cycloalkylalkyl, R^{18}-heterocyclyl, R^{18}-heterocyclylalkyl, R^{18}-aryl, R^{18}-arylalkyl, R^{18}-heteroaryl and R^{18}-heteroarylalkyl;

R^{18} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, $-NO_2$, halo, heteroaryl, $-CF_3$, -CN, $-C(O)R^{19}$, -C(O)OH, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2$-$C(O)N(alkyl)_2$, -C(O)N(alkyl)(aryl), -C(O)N(alkyl)(heteroaryl), $-SR^{19}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)NH_2$, -S(O)NH(alkyl), -S(O)N(alkyl)(alkyl), -S(O)NH(aryl), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{19}$, $-S(O)_2NH$(heterocyclyl), $-S(O)_2N(alkyl)_2$, $-S(O)_2N$(alkyl)(aryl), $-OCF_3$, -OH, $-OR^{20}$, -O-heterocyclyl, -O-cycloalkylalkyl, -O-heterocyclylalkyl, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-N(alkyl)_2$, $-N(arylalkyl)_2$, -N(arylalkyl)-(heteroarylalkyl), $-NHC(O)R^{20}$, $-NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH(alkyl), -NHC(O)N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)C(O)NH(alkyl), -N(alkyl)C(O)N(alkyl)(alkyl), $-NHS(O)_2R^{20}$, $-NHS(O)_2NH$(alkyl), $-NHS(O)_2N$(alkyl)(alkyl), $-N(alkyl)S(O)_2NH$(alkyl) and $-N(alkyl)S(O)_2N$(alkyl)(alkyl);

or, alternately, two R^{18} moieties on adjacent carbons can be linked together to form:



;

R^{19} is alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl or heteroarylalkyl;

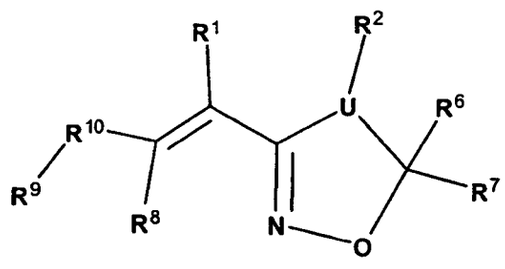
R^{20} is alkyl, cycloalkyl, aryl, halo substituted aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

wherein each of the carbocyclic spirocyclic, heterocyclic spirocyclic, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} and R^{14} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{21} groups independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl,

cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alkyl-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ and $-S(O)_2R^{15}$;

wherein each of the alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^{21} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{22} groups independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, $-CF_3$, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, -alkyl-$C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alkyl-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $-NO_2$, $-S(O)R^{15}$ and $-S(O)_2R^{15}$.

2. A compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein:

U is C or N-;

R^1 is selected from the group consisting of: H, halo, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups;

R^2 is selected from the group consisting of: H, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups;

or, alternatively, R^1 and R^2 may be joined together to form a C5-C8 cycloalkyl or a 5-8 membered heterocyclyl moiety, with each of said cycloalkyl or heterocyclyl moiety being unsubstituted or optionally independently being substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups;

R^6 and R^7 can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclyalkyl-, wherein each of said alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl and heterocyclyl can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, -aryl and -heteroaryl groups;

or alternately, R^6 and R^7 can be joined together to form a cyclic moiety (spirocyclic) which can be optionally substituted or fused with an aryl or heteroaryl ring, with each of said aryl or heteroaryl ring being unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups;

R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, with each of said alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl being unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups;

R^{10} is aryl or heteroaryl wherein each of said aryl or heteroaryl can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups; and

R^9 is heteroaryl which can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

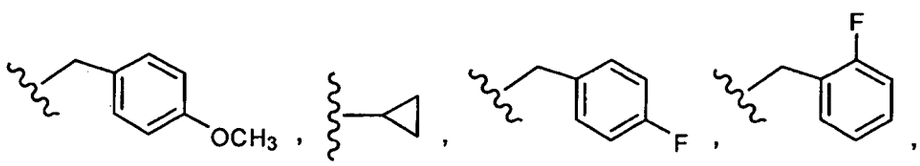
3. The compound of claim 1, wherein U is $C(R^5)$.

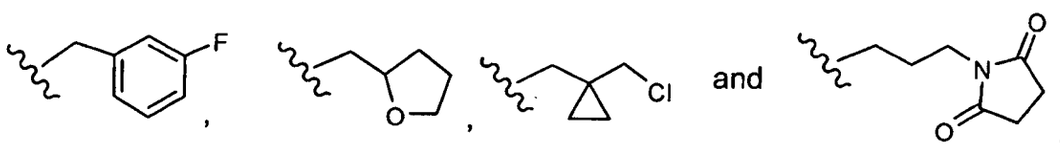
4. The compound of claim 1, wherein U is N.

5. The compound of claim 1, wherein R^2 is selected from the group consisting of H, alkyl, alkoxyalkyl-, (4-alkoxy)phenylmethyl-, and arylalkyl-.

6. The compound of Claim 1 wherein R^2 is selected from the group consisting of: methyl, 3-methoxypropyl-, phenylmethyl-, and (4-methoxy)phenylmethyl-.

7. The compound of Claim 1 wherein R^2 is selected from the group consisting of: H, $-(CH_2)_3OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$,





8. The compound of claim 1, wherein U is N and R^2 is 3-methoxypropyl-.

9. The compound of claim 1, wherein:

(a) R^1 is selected from the group consisting of: H and alkyl, or

(b) R^1 is selected from the group consisting of: H and methyl, or

(c) R^1 is methyl.

10. The compound of claim 1, wherein:

(a) R^1 and R^2 are joined together to form a cyclopentyl ring, which is unsubstituted, or

(b) wherein R^1 and R^2 are joined together to form a cyclopentyl ring, which is substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each

being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups, or

(c) R^1 and R^2 are joined together to form a cyclohexyl ring, which is unsubstituted, or

(d) R^1 and R^2 are joined together to form a cyclohexyl ring, which is substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl),$-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

11. The compound of claim 1, wherein:

(a) U is N, and R^1 and R^2 are joined together to form a piperidinyl ring including the N of U as the nitrogen of said piperidinyl ring, which is unsubstituted, or

(b) U is N, and R^1 and R^2 are joined together to form a piperidinyl ring including the N of U as the nitrogen of said piperidinyl ring, wherein said piperidinyl ring is substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

12. The compound of claim 1, wherein:

(a) U is N, and R^1 and R^2 are joined together to form a pyrrolidinyl ring including the N of U as the nitrogen of said pyrrolidinyl ring, which is unsubstituted, or

(b) U is N, and R^1 and R^2 are joined together to form a pyrrolidinyl ring including the N of U as the nitrogen of said pyrrolidinyl ring, wherein said pyrrolidinyl ring is substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

13. The compound of claim 1, wherein:

(a) U is N, and R^1 and R^2 are joined together to form a piperazinyl ring including the N of U as a nitrogen of said piperazinyl ring, which is unsubstituted, or

(b) U is N, and R^1 and R^2 are joined together to form a piperazinyl ring including the N of U as a nitrogen of said piperazinyl ring, wherein said piperazinyl ring is substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

14. The compound of Claim 1 wherein R^6 is selected from the group consisting of: H, alkyl, cycloalkyl, $-C(O)OR^{15}$, alkyl substituted with 1-3 halos, $-C(O)R^{15}$, and alkyl substituted with $-OR^{15}$.

15. The compound of claim 1, wherein R^6 is selected from the group consisting of: H, methyl, methyl substituted with –OH, and methyl substituted with OCH_3.

16. The compound of claim 1 wherein R^7 is selected from the group consisting of: (a) aryl substituted with 1-3 R^{21} moieties, (b) aryl substituted with $-OR^{15}$ wherein R^{15} is (i) an alkyl substituted with 1-3 halos, or (ii) alkyl, (c) aryl, (d) aryl substituted with alkyl wherein said alkyl is substituted with 1-3 halos, (e) aryl substituted with aryl, (f) alkyl, (g) heteroaryl, (h) arylalkyl-, and (i) cycloalkyl).

17. The compound of claim 1 wherein:

(a) R^7 is aryl, or

(b) R^7 is an unsubstituted phenyl, or

(c) R^7 is a phenyl which is substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups, or

(d) R^7 is unsubstituted naphthyl, or

(e) R^7 is naphthyl which is substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups, or

(f) R^7 is unsubstituted biphenyl, or

(g) R^7 is biphenyl which is substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

18. The compound of claim 1, wherein:

(a) R^6 is H and R^7 is a biphenyl which can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups, or

(b) wherein R^6 is methyl, and R^7 is a biphenyl which can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups, or

(c) R^6 is H, and R^7 is a phenyl which can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups, or

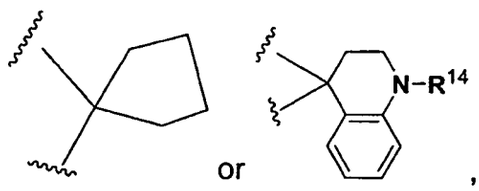
(d) R^6 is methyl, and R^7 is a biphenyl which can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-4 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group

consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups, or

(e) R^6 is alkyl substituted with 1-5 independently selected R^{21} moieties, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups, or

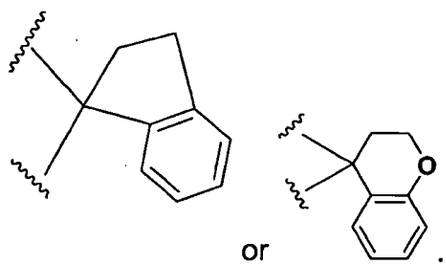
(f) R^6 is alkyl substituted with one R^{21} moiety, and R^7 is phenyl substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(alkyl), $-N(alkyl)_2$, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups,

(g) R^6 and R^7 are joined to form the spirocyclic unit:



or , or

(h) R^6 and R^7 are joined to form the spirocyclic unit:



or .

19. The compound of claim 1, wherein R^8 is H.

20. The compound of claim 1, wherein R^8 is alkyl.

21. The compound of claim 1, wherein R^8 is methyl.

22. The compound of claim 1, wherein R^{10} is aryl.

23. The compound of claim 1 wherein:

(a) R^{10} is aryl substituted with 1 to 3 independently selected R^{21} moieties, or

(b) R^{10} is aryl substituted with 1 to 3 R^{21} moieties, wherein each R^{21} moiety is the same or different $-OR^{15}$ group, or

(c) R^{10} is aryl substituted with 1 R^{21} moiety, or

(d) R^{10} is aryl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, or

(e) R^{10} is aryl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl, or

(f) R^{10} is aryl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, said R^{15} is alkyl, and said alkyl is methyl.

24. The compound of claim 1, wherein:

(a) R^{10} is phenyl, or

(b) R^{10} is phenyl substituted with 1 to 3 independently selected R^{21} moieties, or

(c) R^{10} is phenyl substituted with 1 to 3 R^{21} moieties, wherein each R^{21} moiety is the same or different $-OR^{15}$ group, or

(d) R^{10} is phenyl substituted with 1 R^{21} moiety, or

(e) R^{10} is phenyl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, or

(f) R^{10} is phenyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl, or

(g) R^{10} is phenyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, said R^{15} is alkyl, and said alkyl is methyl.

25. The compound of claim 1, wherein R^{10} is heteroaryl.

26. The compound of claim 1, wherein;

(a) R^9 is unsubstituted heteroaryl,

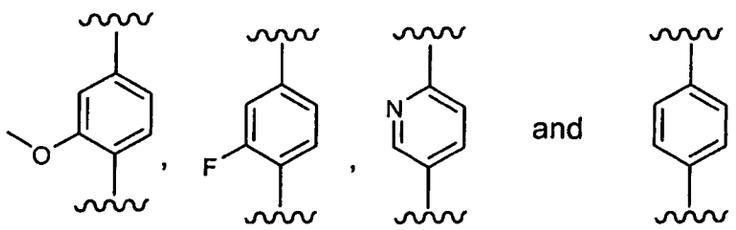
(b) R^9 is heteroaryl which is substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, CN, NH_2, NH(alkyl), $N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups, or

(c) R^9 is imidazol-1-yl, or

(d) R^9 is 4-methyl-imidazol-1-yl, or

(e) R^9 is 5-chloro-4-methyl-imidazol-1-yl.

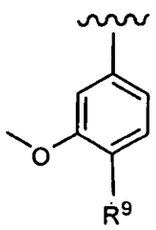
27. The compound of claim 1 wherein R^{10} is selected from the group consisting of:



and

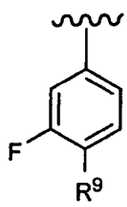
28. The compound of claim 1 wherein:

(a) the $-R^{10}-R^9$ moiety is:



, or

(b) the $-R^{10}-R^9$ moiety is:



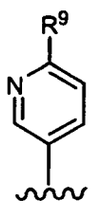
, or

Organización y
Digitalización CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN 09-126001

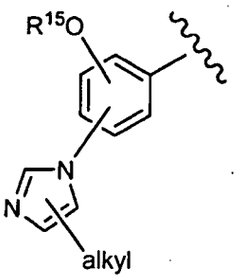
2/3

(c) the $-R^{10}-R^9$ moiety is:



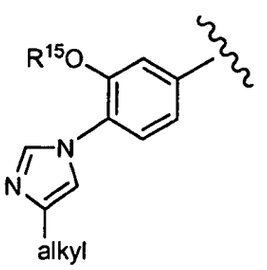
29. The compound of claim 1 wherein;

(a) the R^9-R^{10}- moiety is:



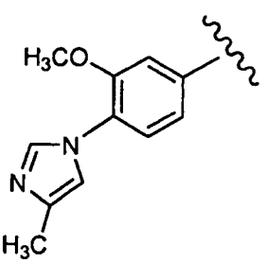
, or

(b) the R^9-R^{10}- moiety is:



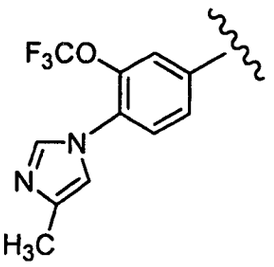
, or

(c) the R^9-R^{10}- moiety is:



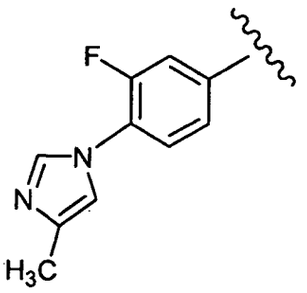
,

(d) the R^9-R^{10}- moiety is:



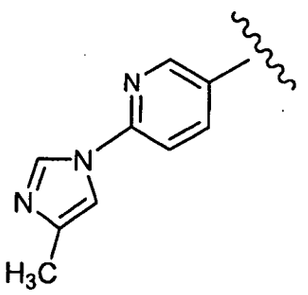
, or

(e) the R^9-R^{10}- moiety is:



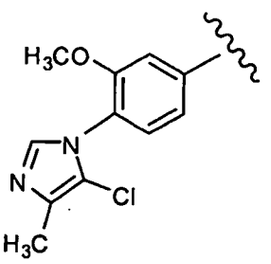
, or

(f) the R^9-R^{10}- moiety is:

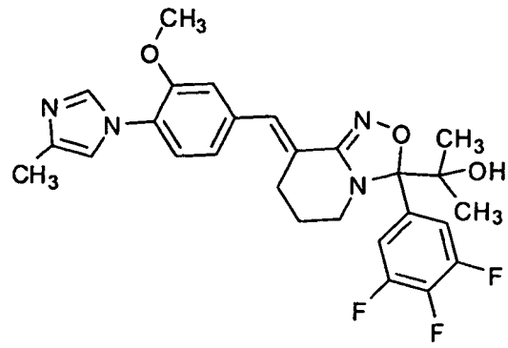


, or

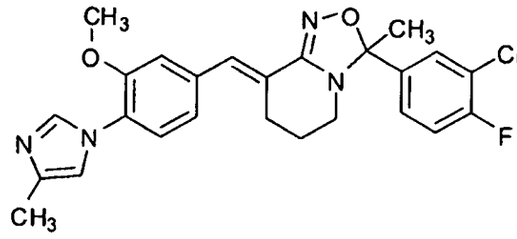
(g) the R^9-R^{10}- moiety is:



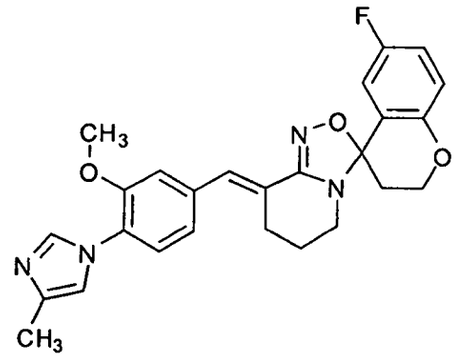
30. The compound of claim 1 having the formula:



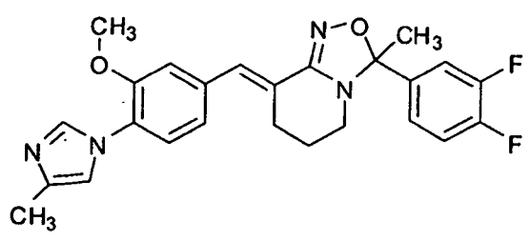
31. The compound of claim 1 having the formula:



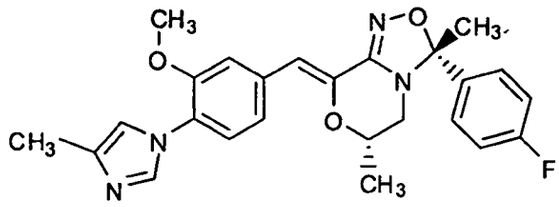
32. The compound of claim 1 having the formula:



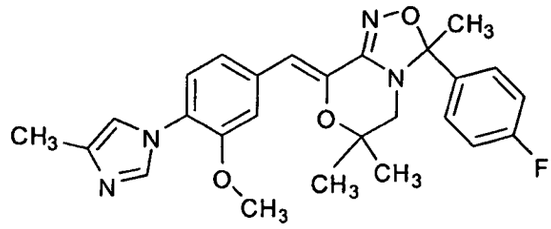
33. The compound of claim 1 having the formula:



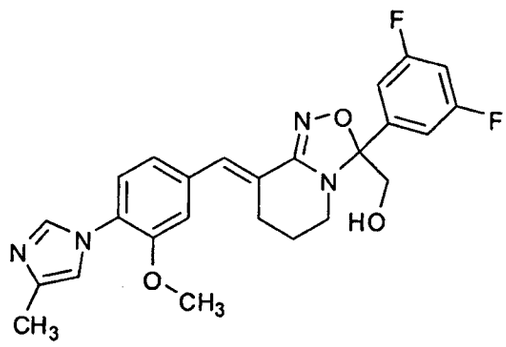
34. Another embodiment of this invention is directed to the compound:



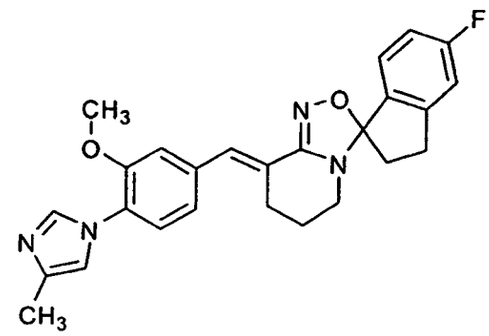
35. The compound of claim 1 having the formula:



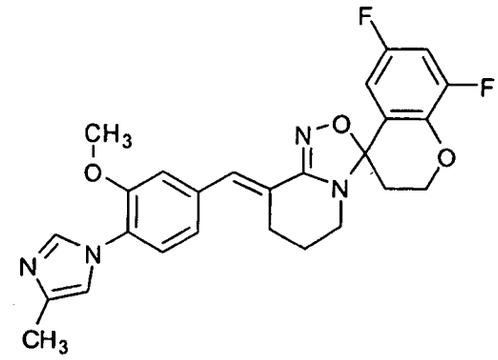
36. The compound of claim 1 having the formula:



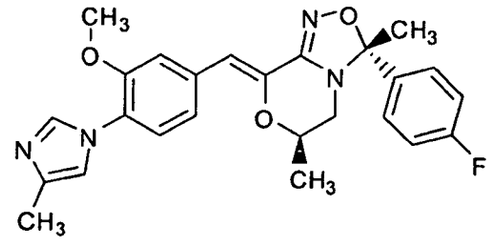
37. The compound of claim 1 having the formula:



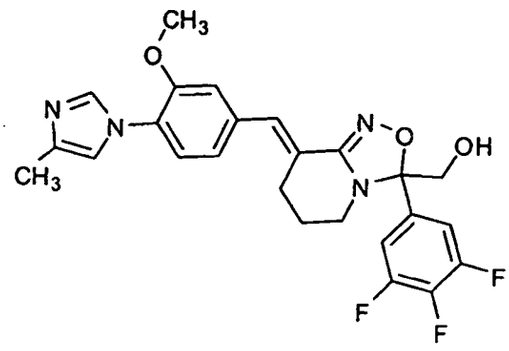
38. The compound of claim 1 having the formula:



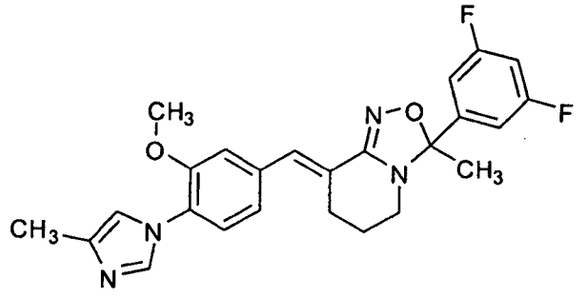
39. The compound of claim 1 having the formula:



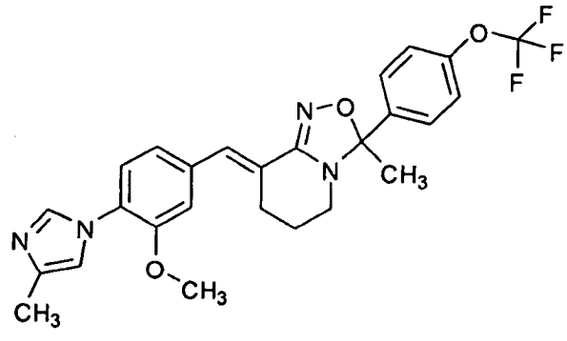
40. The compound of claim 1 having the formula:



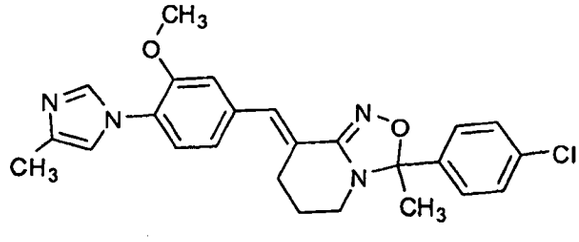
41. The compound of claim 1 having the formula:



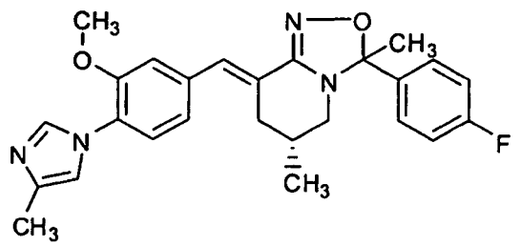
42. The compound of claim 1 having the formula:



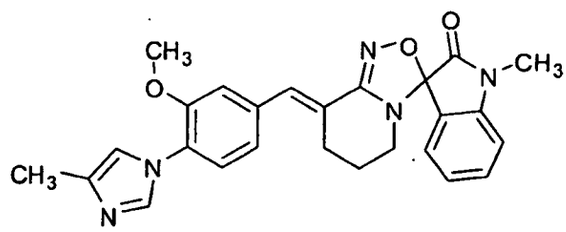
43. The compound of claim 1 having the formula:



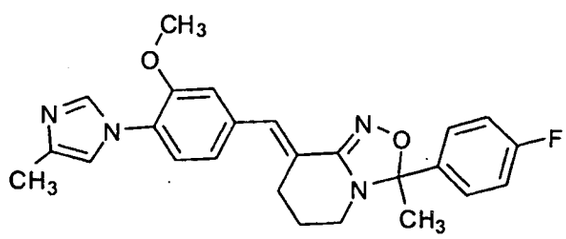
44. The compound of claim 1 having the formula:



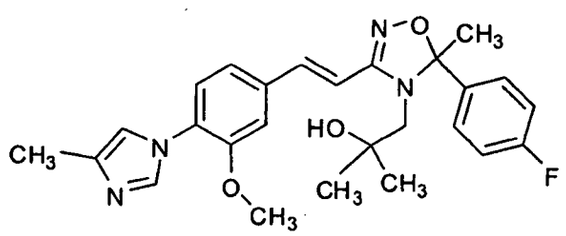
45. The compound of claim 1 having the formula:



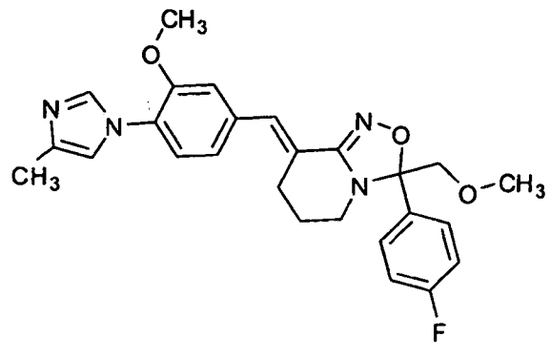
46. The compound of claim 1 having the formula:



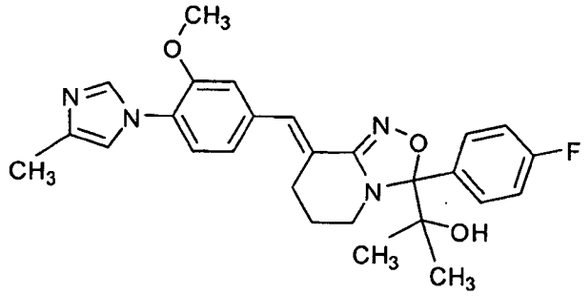
47. The compound of claim 1 having the formula:



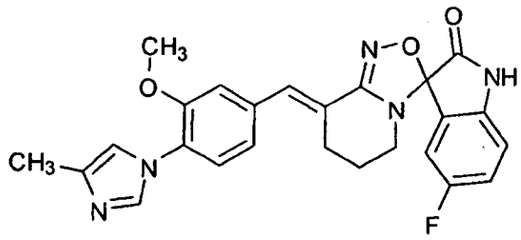
48. The compound of claim 1 having the formula:



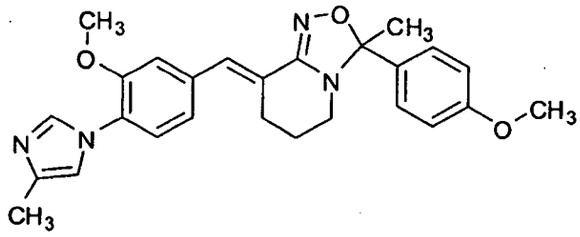
49. The compound of claim 1 having the formula:



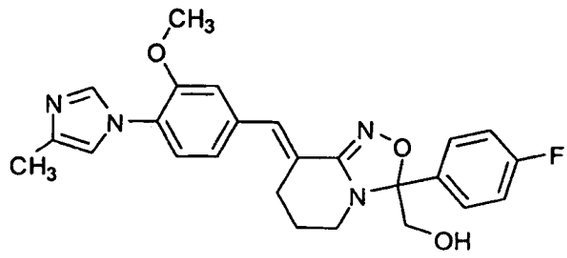
50. The compound of claim 1 having the formula:



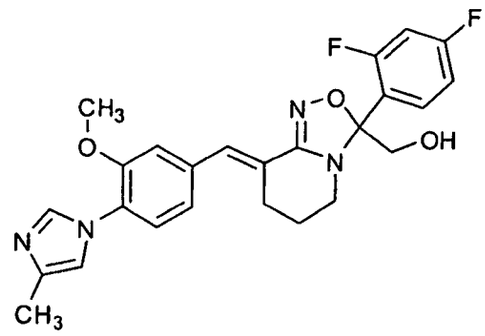
51. The compound of claim 1 having the formula:



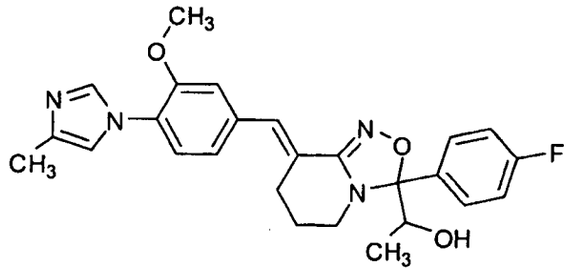
52. The compound of claim 1 having the formula:



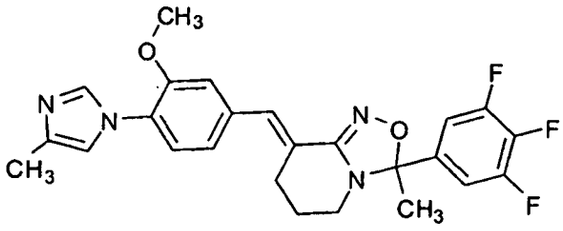
53. The compound of claim 1 having the formula:



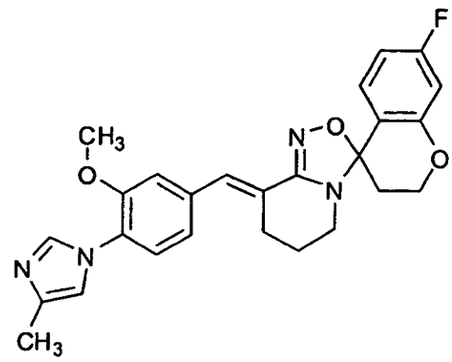
54. The compound of claim 1 having the formula:



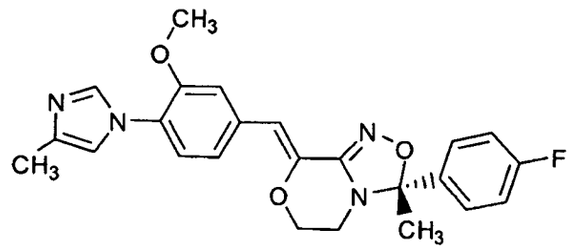
55. The compound of claim 1 having the formula:



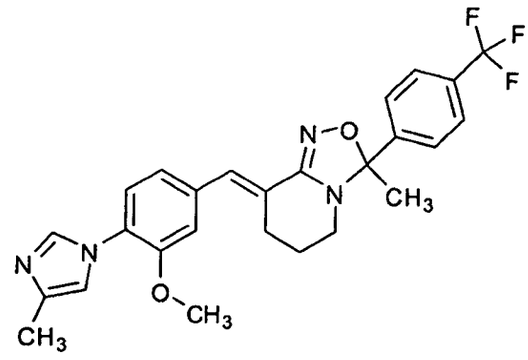
56. The compound of claim 1 having the formula:



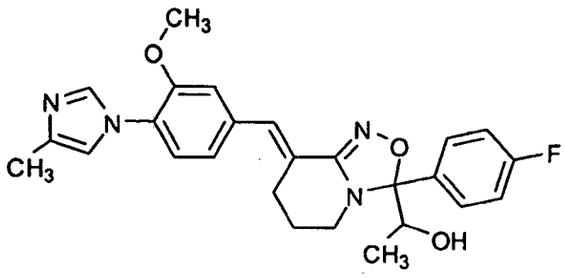
57. The compound of claim 1 having the formula:



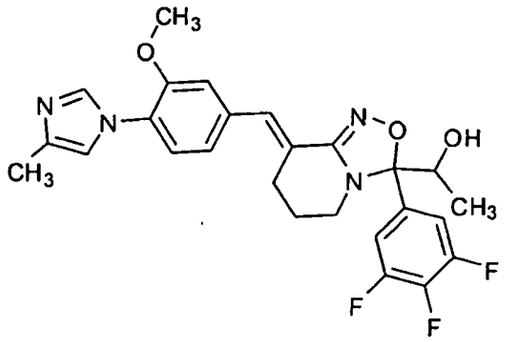
58. The compound of claim 1 having the formula:



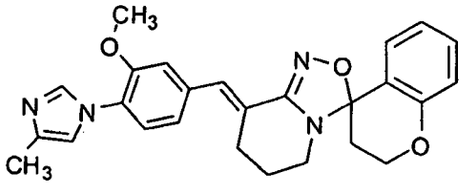
59. The compound of claim 1 having the formula:



60. The compound of claim 1 having the formula:



61. The compound of claim 1 having the formula:



62. A compound selected from the group consisting of: compounds 1 to 167.

63. The compound of claim 62 wherein said compound is a pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 62.

64. The compound of claim 62 wherein said compound is a solvate of the compound of claim 62.

65. The compound of claim 62 wherein said compound is an ester of the compound of claim 62.

66. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, and a pharmaceutically acceptable carrier.

67. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 62, and a pharmaceutically acceptable carrier.

68. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, and a pharmaceutically acceptable carrier, and and an effective amount of one or more other pharmaceutically active drugs selected form the group consisting of: (a) drugs useful for the treatment of Alzheimer's disease, (b) drugs useful for inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue, (c) drugs useful for treating neurodegenerative diseases, and (d) drugs useful for inhibiting gamma-secretase.

69. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 62, and a pharmaceutically acceptable carrier, and and an effective amount of one or more other pharmaceutically active drugs selected form the group consisting of: (a) drugs useful for the treatment of Alzheimer's disease, (b) drugs useful for inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue, (c) drugs useful for treating neurodegenerative diseases, and (d) drugs useful for inhibiting gamma-secretase.

70. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, and a pharmaceutically acceptable carrier, and an effective amount of one or more BACE inhibitors.

71. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 62, and a pharmaceutically acceptable carrier, and an effective amount of one or more BACE inhibitors.

72. A pharmaceutical composition:

(1) comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, or

(2) comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, and an effective amount of one or more other pharmaceutically active drugs selected form the group consisting of: (a) drugs useful for the treatment of Alzheimer's disease, (b) drugs useful for inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue, (c) drugs useful for treating neurodegenerative diseases, and (d) drugs useful for inhibiting gamma-secretase, or

(3) comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, and an effective amount of one or more BACE inhibitors,

(4) comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, and effective amount of one or more cholinesterase inhibitors, or

(5) comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, and effective amount of one or more cholinesterase inhibitors, or

(6) comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, and effective amount of one or more BACE inhibitors, muscarinic antagonists, cholinesterase inhibitors; gamma secretase inhibitors; gamma secretase modulators; HMG-CoA reductase inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory agents; N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; anti-amyloid antibodies; vitamin E; nicotinic acetylcholine receptor agonists; CB1 receptor inverse agonists or CB1 receptor antagonists; an antibiotic; growth hormone secretagogues; histamine H3 antagonists; AMPA agonists; PDE4 inhibitors; $GABA_A$ inverse agonists; inhibitors of amyloid aggregation; glycogen synthase kinase beta inhibitors; promoters of alpha secretase activity; PDE-10 inhibitors and cholesterol absorption inhibitors, or

(7) comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, and effective amount of one or more BACE inhibitors, muscarinic antagonists, cholinesterase inhibitors; gamma secretase inhibitors; gamma secretase modulators; HMG-CoA reductase inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory agents; N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; anti-amyloid antibodies; vitamin E; nicotinic acetylcholine receptor agonists; CB1 receptor inverse agonists or CB1 receptor antagonists; an antibiotic; growth hormone secretagogues; histamine H3 antagonists; AMPA agonists; PDE4 inhibitors; $GABA_A$ inverse agonists; inhibitors of amyloid aggregation; glycogen synthase kinase beta inhibitors; promoters of alpha secretase activity; PDE-10 inhibitors and cholesterol absorption inhibitors, or

(8) comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, and an effective amount of donepezil hydrochloride, or

(9) comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, and an effective amount of donepezil hydrochloride.

73. A method of modulating gamma-secretase comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1 to a patient in need of such treatment.

74. A method of treating one or more neurodegenerative diseases, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1 to a patient in need of treatment.

75. A method of inhibiting the deposition of amyloid protein in, on or around neurological tissue, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1 to a patient in need of treatment.

76. A method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1 to a patient in need of treatment.

77. A method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 62 to a patient in need of treatment.

78. A method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of a compound of claim 1 to a patient in need of treatment.

79. A method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of a compound of claim 62 to a patient in need of treatment.

80. A method of (a) modulating gamma-secretase, (b) treating one or more neurodegenerative diseases, (c) inhibiting the deposition of amyloid protein in, on or around neurological tissue, or (d) treating Alzheimer's disease, comprising administering administering:

(1) an effective amount of a compound of claim 1, and

(2) an effective amount of one or more other pharmaceutically active ingredients selected from the group consisting of: BACE inhibitors, muscarinic antagonists, cholinesterase inhibitors; gamma secretase inhibitors; gamma secretase modulators; HMG-CoA reductase inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory agents; N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; anti-amyloid antibodies; vitamin E; nicotinic acetylcholine receptor agonists; CB1 receptor inverse agonists or CB1 receptor antagonists; an antibiotic; growth hormone secretagogues; histamine H3 antagonists; AMPA agonists; PDE4 inhibitors; $GABA_A$ inverse agonists; inhibitors of amyloid aggregation; glycogen synthase kinase beta inhibitors; promoters of alpha secretase activity; PDE-10 inhibitors and cholesterol absorption inhibitors,

to a patient in need of such treatment.

81. A method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of a compound of claim 1, and an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of Aβ antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors, to a patient in need of such treatment.

82. A method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of a compound of claim 1, and an effective amount of one or more BACE inhibitors, to a patient in need of such treatment.

83. A method of:

(1) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more cholinesterase, to a patient in need of treatment, or

(2) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of donepezil hydrochloride, to a patient in need of treatment, or

(3) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of a compound claim 1, in combination with an effective amount of one or more cholinesterase, to a patient in need of treatment, or

(4) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of a compound of claim 1, in combination with an effective amount of donepezil hydrochloride, to a patient in need of treatment, or

(5) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of (rivastigmine, to a patient in need of such treatment, or

(6) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of tacrine, to a patient in need of such treatment, or

(7) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of a Tau kinase inhibitor, to a patient in need of such treatment, or

(8) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more Tau kinase inhibitors selected from the group consisting of: GSK3beta inhibitors, cdk5 inhibitors, ERK inhibitors, to a patient in need of such treatment, or

(9) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an

effective amount of one anti-Abeta vaccination, to a patient in need of such treatment, or

(10) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more APP ligands, to a patient in need of such treatment, or

(11) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more agents that upregulate insulin degrading enzyme and/or neprilysin, to a patient in need of such treatment, or

(12) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more cholesterol lowering agents, to a patient in need of such treatment, or

(13) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more cholesterol lowering agents selected from the group consisting of: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Mevastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, and Ezetimibe, to a patient in need of such treatment, or

(14) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more fibrates, to a patient in need of such treatment, or

(15) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more fibrates selected from the group consisting of, clofibrate, Clofibride, Etofibrate, Aluminium Clofibrate, to a patient in need of such treatment, or

(16) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an

effective amount of one or more LXR agonists, to a patient in need of such treatment, or

(17) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more LRP mimics, to a patient in need of such treatment, or

(18) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more 5-HT6 receptor antagonists, to a patient in need of such treatment, or

(19) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more nicotinic receptor agonists, to a patient in need of such treatment, or

(20) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more H3 receptor antagonists, to a patient in need of such treatment, or

(21) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more histone deacetylase inhibitors, to a patient in need of such treatment, or

(22) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more hsp90 inhibitors, to a patient in need of such treatment, or

(23) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more m1 muscarinic receptor agonists, to a patient in need of such treatment, or

(24) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more 5-HT6 receptor antagonists mGluR1 or mGluR5 positive allosteric modulators or agonists, to a patient in need of such treatment, or

(25) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more mGluR2/3 antagonists, to a patient in need of such treatment, or

(26) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more anti-inflammatory agents that can reduce neuroinflammation, to a patient in need of such treatment, or

(27) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more Prostaglandin EP2 receptor antagonists, to a patient in need of such treatment, or

(28) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more PAI-1 inhibitors, to a patient in need of such treatment, or

(29) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more agents that can induce Abeta efflux, to a patient in need of such treatment, or

(30) treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of gelsolin, to a patient in need of such treatment,or

(31) treating Downs syndrome, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1 to a patient in need of treatment, or

(32) treating Downs syndrome, comprising administering an effective amount of a compound of claim 1 to a patient in need of treatment, or

(33) treating Downs syndrome, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of one or more cholinesterase inhibitors, to a patient in need of treatment.

(34) treating Downs syndrome, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1, in combination with an effective amount of donepezil hydrochloride, to a patient in need of treatment, or

(35) treating Downs syndrome, comprising administering an effective amount of acompound of claim 1, in combination with an effective amount of one or more cholinesterase inhibitors, to a patient in need of treatment.

(37) treating Downs syndrome, comprising administering an effective amount of a compound of claim 1, in combination with an effective amount of donepezil hydrochloride, to a patient in need of treatment, or

(38) treating mild cognitive impairment, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1 to a patient in need of treatment, or

(39) treating glaucoma, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1 to a patient in need of treatment, or

(40) treating cerebral amyloid angiopathy, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1 to a patient in need of treatment, or

(41) treating stroke, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1 to a patient in need of treatment, or

(42) This invention also provides a method of treating dementia, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1 to a patient in need of treatment, or

(43) treating microgliosis, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1 to a patient in need of treatment, or

(44) treating brain inflammation, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1 to a patient in need of treatment, or

(45) treating olfactory function loss, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 1 to a patient in need of treatment.

84. A kit comprising, in separate containers, in a single package, pharmaceutical compositions for use in combination, wherein one container comprises an effective amount of a compound of claim 1 in a pharmaceutically acceptable carrier, and another container comprises an effective amount of another pharmaceutically active ingredient, the combined quantities of the compound of claim 1 and the other pharmaceutically active ingredient being effective to: (a) treat Alzheimer's disease, or (b) inhibit the deposition of amyloid protein in, on or around neurological tissue, or (c) treat neurodegenerative diseases, or (d) modulate the activity of gamma-secretase.

MODULADORES DE GAMMA-SECRETASA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos heterocíclicos de utilidad como moduladores de gamma-secretasa (incluso inhibidores, antagonistas y similares), composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y métodos de tratamiento que utilizan los compuestos y las composiciones para tratar diversas enfermedades que incluyen trastornos del sistema nervioso central tales como, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades relacionadas con el depósito de proteína amiloide. Son especialmente útiles para reducir la producción de amiloide beta (en adelante referido como Aβ), la cual es efectiva en el tratamiento de enfermedades causadas por Aβ tales como, por ejemplo, Alzheimer y síndrome de Down.

Antecedente de la invención

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad caracterizada por la degeneración y pérdida de neuronas y también por la formación de placas seniles y cambio neurofibrilar. Por el momento, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se limita a tratamientos sintomáticos con un agente mejorador de síntomas representado por un inhibidor de acetilcolinesterasa y no se ha desarrollado un remedio básico que prevenga el progreso de la enfermedad. Es necesario desarrollar un método para controlar la causa del inicio de las condiciones patológicas a fin de crear el remedio básico para la enfermedad de Alzheimer.

Se considera que la proteína Aβ, que es un metabolito de la proteína precursora de amiloide (en adelante referida como APP por sus siglas en inglés),

tiene gran relación con la degeneración y la pérdida de neuronas, así como en el inicio de condiciones de demencia (por ejemplo, ver Klein W L, et al *Proceeding National Academy of Science USA*, Sep. 2, 2003, 100(18), p. 10417-22, que sugiere una base molecular para la pérdida reversible de la memoria.

Nitsch R M y 16 otros, *Antibodies against β-amyloid slow cognitive decline en Alzheimer's disease,* Neuron, May 22, 2003, 38(4), p. 547-554) sugieren que los principales componentes de proteína Aβ son Aβ40, que consiste en 40 aminoácidos y Aβ42, que tiene dos aminoácidos adicionales en el C-terminal. Aβ40 y Aβ42 tienden a agregarse (por ejemplo, ver Jarrell J T et al, *The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding de amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease*, Biochemistry, Mayo 11,1993, 32(18), p. 4693-4697) y constituyen los principales componentes de las placas seniles (por ejemplo, Glenner GG, et al, *Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein*, Biochemical and Biophysical Research Communications, Mayo 16, 1984, 120(3), p. 885-90. Ver también Masters C L, et al, *Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome*, Proceeding National Academy of Science USA, Junio 1985, 82(12), p. 4245-4249.).

Además, es sabido que las mutaciones de los genes de APP y presenelina, las cuales se observan en la enfermedad de Alzheimer familiar, aumentan la producción de Aβ40 y Aβ42 (por ejemplo, ver Gouras G K, et al, *Intraneuronal Aβ142 accumulation en human brain*, American Journal of Pathology, Enero 2000, 156(1), p. 15-20. Además, ver Scheuner D, et al, Nature Medicine, agosto 1996, 2(8), p. 864-870; y Forman M S, et al, *Differential effects of the Swedish mutant amyloid precursor protein on β-amyloid accumulation and secretion en*

neurons and nonneuronal cells, Journal of Biological Chemistry, dic. 19, 1997, 272(51), p. 32247-32253). En consecuencia, es de esperar que los compuestos que reducen la producción de Aβ40 y Aβ42 sean agentes para el control del progreso de la enfermedad de Alzheimer o para prevenir la enfermedad.

Estas Aβ se producen cuando la APP es escindida por la beta-secretasa y luego cortada por la gamma-secretasa. En consideración a esto, se ha intentado crear inhibidores de γ-secretasa y β-secretasa con el fin de reducir la producción de Aβs. Muchos de estos inhibidores de secretasa ya conocidos son péptidos o peptidomiméticos tales como L-685.458. El L-685.458, un símil antiguo de aspartilproteasa de transición, es un potente inhibidor de la actividad de γ-secretasa del precursor de proteína amiloide β, Biochemistry, ago. 1, 2000, 39(30), p. 8698-8704).

También son de interés en conexión con la presente invención los documentos: US 2006/0004013 (Eisai, publicado el 5 de enero de 2006); WO 2005/110422 (Boehringer Ingelheim, publicado el 24 de noviembre de 2005); WO 2006/045554 (CellZome AG, publicado el 4 de mayo de 2006); WO 2004/110350 (Neurogenetics, publicado el 23 de diciembre de 2004); WO 2004/071431 (Myriad Genetics, publicado el 26 de agosto de 2004); US 2005/0042284 (Myriad Genetics, publicado el 23 de febrero de 2005) y WO 2006/001877 (Myriad Genetics, publicado el 5 de enero de 2006).

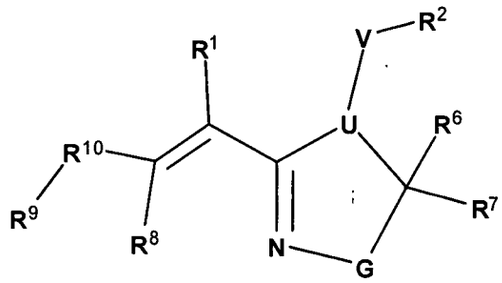
Hay una necesidad de nuevos compuestos, formulaciones, tratamientos y terapias para tratar enfermedades y trastornos asociados con Aβ. En consecuencia, es un objeto de la presente invención proveer compuestos de utilidad en el tratamiento o la prevención o el alivio de dichas enfermedades y trastornos.

Síntesis de la invención

En sus muchas formas de realización, la presente invención provee una nueva clase de compuestos heterocíclicos como moduladores de gamma-secretasa (incluso inhibidores, antagonistas y similares), método para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, métodos para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos y métodos para el tratamiento, la prevención, la inhibición o el alivio de una o más enfermedades asociadas con la Aβ mediante dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de la presente invención (Fórmula I) pueden ser de utilidad como moduladores de gamma-secretasa y pueden ser de utilidad para el tratamiento y la prevención de enfermedades tales como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve (MCI por sus siglas en inglés), síndrome de Down, glaucoma (Guo et.al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104, 13444-13449 (2007)), angiopatía cerebral amiloide, accidente cerebrovascular o demencia (Frangione et al., Amyloid: J. Protein folding Disord. 8, suppl. 1, 36-42 (2001), microgliosis e inflamación cerebral (M P Lamber, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 6448-53 (1998)), pérdida de la función olfatoria (Getchell, et al. Neurobiology of Aging, 663-673, 24, 2003).

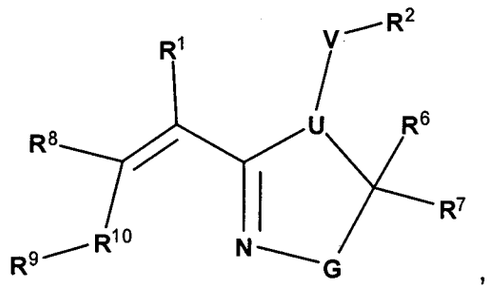
En una forma de realización, la presente solicitud describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general indicada en la fórmula I:



fórmula I

en donde U, G, V, R^1, R^2, R^6, R^7, R^8, R^9 y R^{10} son como se definen más abajo.

En otra forma de realización, la presente solicitud describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general indicada en la fórmula IA:



,

fórmula IA

en donde U, G, V, R^1, R^2, R^6, R^7, R^8, R^9 y R^{10} son como se definen más abajo.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser de utilidad como moduladores de la gamma-secretasa y pueden ser de utilidad en el tratamiento y la prevención de enfermedades tales como, por ejemplo, trastornos del sistema nervioso central tales como enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

La presente invención también provee compuestos de la fórmula I.

La presente invención también provee sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I.

La presente invención también provee ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I.

La presente invención también provee solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I.

La presente invención también provee compuestos de la fórmula I en forma pura y aislada.

La presente invención también provee compuestos de la fórmula I en forma pura.

La presente invención también provee compuestos de la fórmula I en forma aislada.

La presente invención también provee compuestos 1 a 164.

La presente invención también provee compuestos 1 a 9.

La presente invención también provee compuestos 10 a 164.

La presente invención también provee compuestos 10 a 162.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I, o una de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I, o una de sus sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables y una cantidad efectiva de uno o varios otros ingredientes farmacéuticamente activos (por ejemplo, uno) (por ejemplo, drogas) y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee un método para modular (incluyendo inhibir, antagonizar y similares) la gamma-secretasa, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método para modular (incluyendo inhibir, antagonizar y similares) la gamma-secretasa, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de una o varias enfermedades neurodegenerativas, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de una o varias enfermedades neurodegenerativas, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de inhibición de la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de inhibición de la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre

o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios inhibidores de colinesterasa (tales como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos seleccionados del grupo que consiste en

inhibidores de anticuerpos Aβ, inhibidores de gamma-secretasa e inhibidores de beta-secretasa.

La presente invención también provee combinaciones que comprenden una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como marca Aricept ® de clorhidrato de donepezilo), inhibidores de anticuerpos Aβ, inhibidores de gamma-secretasa e inhibidores de beta-secretasa.

La presente invención también provee un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, uno) (tal como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento del síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento del síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento del síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento del síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, uno) (tal como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee terapias combinadas para (1) modular la gamma-secretasa, o (2) tratar una o varias enfermedades neurodegenerativas, o (3) inhibir la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por

ejemplo, el cerebro), o (4) tratar la enfermedad de Alzheimer. Las terapias combinadas se dirigen a métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, uno) de la fórmula I y la administración de una cantidad efectiva de uno o varios otros ingredientes activos (por ejemplo, drogas).

La presente invención también provee un método de tratamiento de alteración cognitiva leve, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de glaucoma, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de angiopatía amiloide cerebral, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de accidente cerebrovascular, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de demencia, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de microgliosis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de inflamación cerebral, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de pérdida de la función olfativa, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios compuestos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de colinesterasa, inhibidores de anticuerpos Aβ, inhibidores de gamma-secretasa e inhibidores de beta-secretasa. Las composiciones farmacéuticas también comprenden un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee un kit que comprende, en recipientes separados, en un envase individual, composiciones farmacéuticas para usar en combinación, en donde un recipiente comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I en un portador farmacéuticamente aceptable y otro recipiente (es decir, un segundo recipiente) comprende una

cantidad efectiva otro ingrediente farmacéuticamente activo, siendo las cantidades combinadas del compuesto de la fórmula I y el otro ingrediente farmacéuticamente activo para: (a) tratar la enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de la proteína amiloide en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), o (c) tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) modular la actividad de la gamma-secretasa.

La presente invención también provee un kit que comprende, en recipientes separados, en un envase individual, composiciones farmacéuticas para usar en combinación, en donde un recipiente comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I en un portador farmacéuticamente aceptable y otro recipiente (es decir, un segundo recipiente) comprende una cantidad efectiva otro ingrediente farmacéuticamente activo (tal como se describe más abajo), siendo las cantidades combinadas del compuesto de la fórmula I y el otro ingrediente farmacéuticamente activo para: (a) tratar la enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), o (c) tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) modular la actividad de la gamma-secretasa.

La presente invención también provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad y con posterioridad, en donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en los compuestos 1 a 164.

La presente invención también provee cualquiera de los métodos de tratamiento antes mencionados en donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en compuestos en la Tabla 1 (es decir compuestos 1 a 9).

La presente invención también provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad y con posterioridad, en donde el compuesto de la fórmula I está seleccionado del grupo que consiste en los compuestos 10 a 164.

La presente invención también provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad y con posterioridad, en donde el compuesto de la fórmula I está seleccionado del grupo que consiste en los compuestos 10 a 162.

La presente invención también provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad y con posterioridad, en donde el compuesto es cualquiera de los compuestos 1 a 164.

La presente invención también provee cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas con anterioridad y con posterioridad, en donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en los compuestos 1 a 164.

La presente invención también provee cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas con anterioridad y con posterioridad, en donde el compuesto es cualquiera de los compuestos 1 a 164.

La presente invención también provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad y con posterioridad, en donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en los compuestos en la Tabla 14.

La presente invención también provee cualquiera de los métodos descritos con anterioridad y con posterioridad, en donde el compuesto es cualquiera de los compuestos en la Tabla 14.

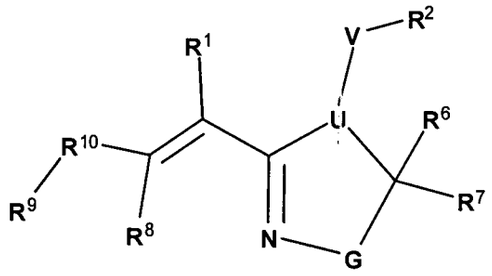
La presente invención también provee cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas con anterioridad y con posterioridad, en donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en los compuestos en la Tabla 14.

Otras formas de realización de esta invención se refieren a cualquiera de las formas de realización anteriores o posteriores que se dirigen a la fórmula I, o al uso de la fórmula I (por ejemplo, las formas de realización dirigidas a métodos de tratamiento, composiciones farmacéuticas y kits), en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula IA en lugar de la fórmula I. Los especialistas en el arte apreciarán que los compuestos de la fórmula I y de la fórmula IA son isómeros del otro.

Descripción detallada

En una forma de realización, la presente invención describe compuestos que están representados por la fórmula estructural I, o una de sus sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización, la presente solicitud describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general indicada en la fórmula I:



fórmula I

en donde:

U es $\S$—CR^5 o N;

G es O o S;

V está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, O, -C(O)- y $N(R^{14})$;

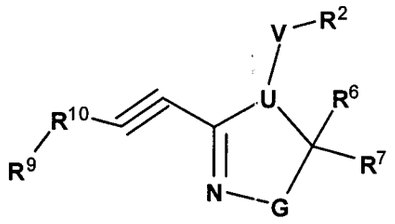
R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo y alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo y alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

o, de modo alternativo, R^1 y R^2 se pueden unir para formar un cicloalquilo C_5-C_8 o un resto de heterociclilo de 5-8 miembros, siendo cada uno de dichos restos de cicloalquilo o heterociclilo no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde

cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

o, de modo alternativo, R^1 y R^8 se toman juntos para formar un enlace (es decir, hay un triple enlace entre el átomo de carbono al que R^1 estaba unido y el carbono al que R^8 estaba unido, es decir, el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula II:



fórmula II

en donde G, U, V, R^2, R^6, R^7, R^9 y R^{10} son como se definen para la fórmula I);

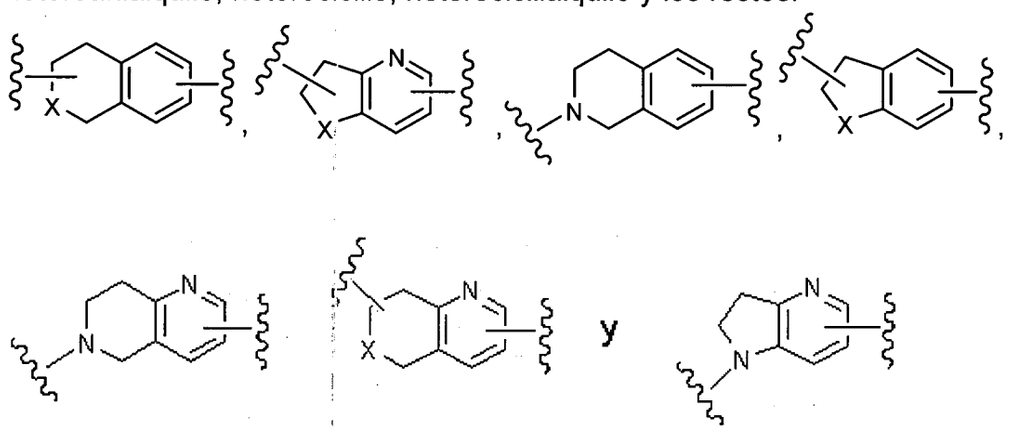
R^5, R^6 y R^7 pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en H, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo y alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

o, de modo alternativo, R^6 y R^7 se pueden unir para formar un resto espirocíclico carbocíclico o un resto espirocíclico heterocíclico, en donde cada uno de dichos restos espirocíclicos carbocíclicos y restos espirocíclicos heterocíclicos puede estar: (i) no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo, o (ii) fusionado con un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde cada uno de dichos restos espirocíclicos carbocíclicos, restos espirocíclicos heterocíclicos, anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, halo, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ y $-S(O)_2R^{15}$, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, con cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo no sustituido u

opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y los restos:



donde X es O, N(R^{14}) o S;

en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y los restos antes mencionados para R^{10} pueden no estar sustituidos o pueden estar opcionalmente sustituidos, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos indicados más abajo;

o, de modo alternativo, R^8 y R^{10}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico C_4-C_7 (por ejemplo, cicloalquilo), o un anillo heterociclilo de 4-7 miembros, o un anillo carbociclenilo C_4-C_7 (por ejemplo,

cicloalquenilo), o un anillo heterociclenilo de 4-7 miembros; y en donde dicho anillo carbocíclico, anillo heterociclilo, anillo carbociclenilo o anillo heterociclenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} seleccionados de modo independiente sustituyentes;

R^9 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo y alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo,

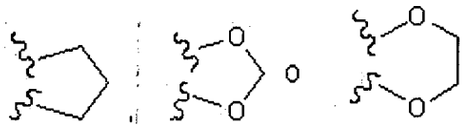
R^{14} está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -CN, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$ y $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ y en donde cada uno de dichos grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos indicados más abajo;

R^{15}, R^{16} y R^{17} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,

arilcicloalquilo, arilheterociclilo, R^{18}-alquilo, R^{18}-cicloalquilo, R^{18}-cicloalquilalquilo, R^{18}-heterociclilo, R^{18}-heterociclilalquilo, R^{18}-arilo, R^{18}-arilalquilo, R^{18}-heteroarilo y R^{18}-heteroarilalquilo;

R^{18} es 1-5 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, $-NO_2$, halo, heteroarilo, $-CF_3$, -CN, $-C(O)R^{19}$, -C(O)OH, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2$-$C(O)N(alquilo)_2$, -C(O)N(alquil)(arilo), -C(O)N(alquil)(heteroarilo), $-SR^{19}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)NH_2$, -S(O)NH(alquilo), -S(O)N(alquil)(alquilo), -S(O)NH(arilo), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{19}$, $-S(O)_2NH$(heterociclilo), $-S(O)_2N(alquilo)_2$, $-S(O)_2N$(alquil)(arilo), $-OCF_3$, -OH, $-OR^{20}$, -O-heterociclilo, -O-cicloalquilalquilo, -O-heterociclilalquilo, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-N(alquilo)_2$, $-N(arilalquilo)_2$, -N(arilalquil)-(heteroarilalquilo), $-NHC(O)R^{20}$, $-NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH(alquilo), -NHC(O)N(alquil)(alquilo), -N(alquil)C(O)NH(alquilo), -N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo), $-NHS(O)_2R^{20}$, $-NHS(O)_2NH$(alquilo), $-NHS(O)_2N$(alquil)(alquilo), -N(alquil)$S(O)_2NH$(alquilo) y –N(alquil)$S(O)_2N$(alquil)(alquilo);

o, de modo alternativo, dos restos R^{18} en carbonos adyacentes se pueden unir para formar:



;

R^{19} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

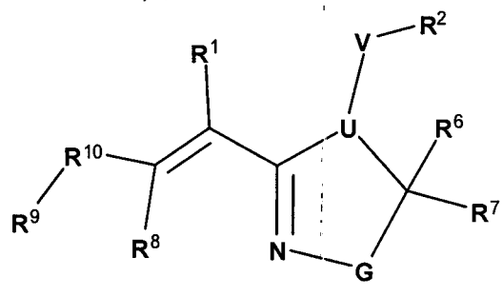
R^{20} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con halo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

en donde cada uno de los grupos espirocíclico carbocíclico, espirocíclico heterocíclico, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,

heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{14} no están sustituidos de modo independiente o están sustituidos con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ y $-S(O)_2R^{15}$;

en donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^{21} están no sustituidos de modo independiente o están sustituidos con 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-CF_3$, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, -alquil-$C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $-NO_2$, $-S(O)R^{15}$ y $-S(O)_2R^{15}$.

Así, una forma de realización se refiere a un compuesto de la fórmula I:



fórmula I

o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, en donde:

U es $\S\!\!\S$—CR^5 o N;

G es O o S;

V está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, O, -C(O)- y $N(R^{14})$;

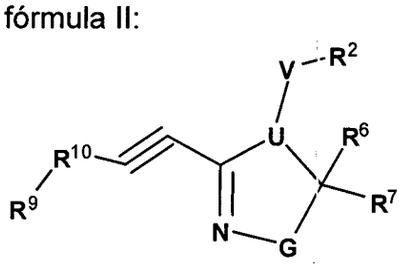
R^1 está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo y alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en los grupos R^{21};

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo y alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo

está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en los grupos R^{21}; o

R^1 y R^2 se unen para formar un cicloalquilo C_5-C_8 o un resto de heterociclilo de 5-8 miembros, en donde cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en los grupos R^{21}; o

R^1 y R^8 se toman juntos para formar un enlace (es decir, hay un triple enlace entre el átomo de carbono al que R^1 estaba unido y el carbono al que R^8 estaba unido, es decir, el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula II:



formula II

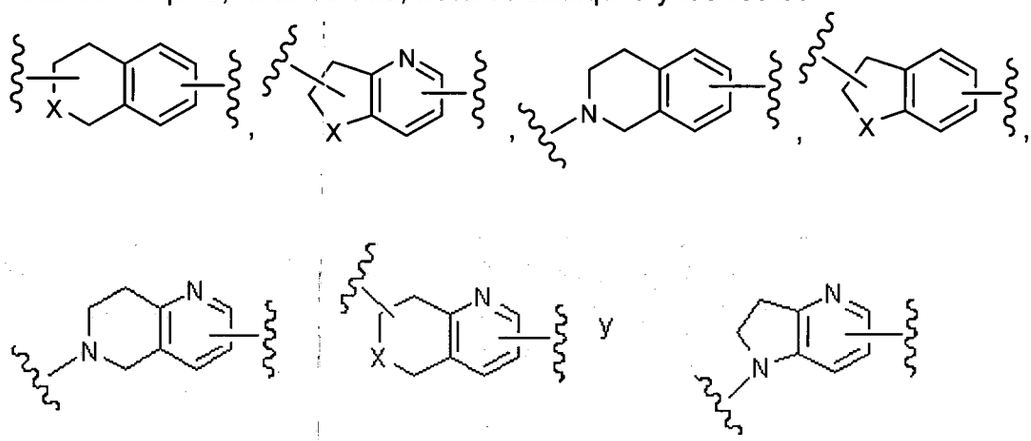
en donde G, U, V, R^2, R^6, R^7, R^9 y R^{10} son como se definen para la fórmula I);

R^5, R^6 y R^7 están seleccionados cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en H, -C(O)R^{15}, -C(O)OR^{15}, -C(O)N(R^{15})(R^{16}), –C(=NOR^{15})R^{16}, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo y en donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo y alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en los grupos R^{21}; o

R^6 y R^7 se unen para formar un resto espirocíclico carbocíclico o un resto espirocíclico heterocíclico en donde cada uno de dichos restos espirocíclicos carbocíclicos y restos espirocíclicos heterocíclicos está: (i) opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en los grupos R^{21}, o (ii) fusionado con un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y en donde cada uno de dichos restos espirocíclicos carbocíclicos, restos espirocíclicos heterocíclicos, anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en los grupos R^{21};

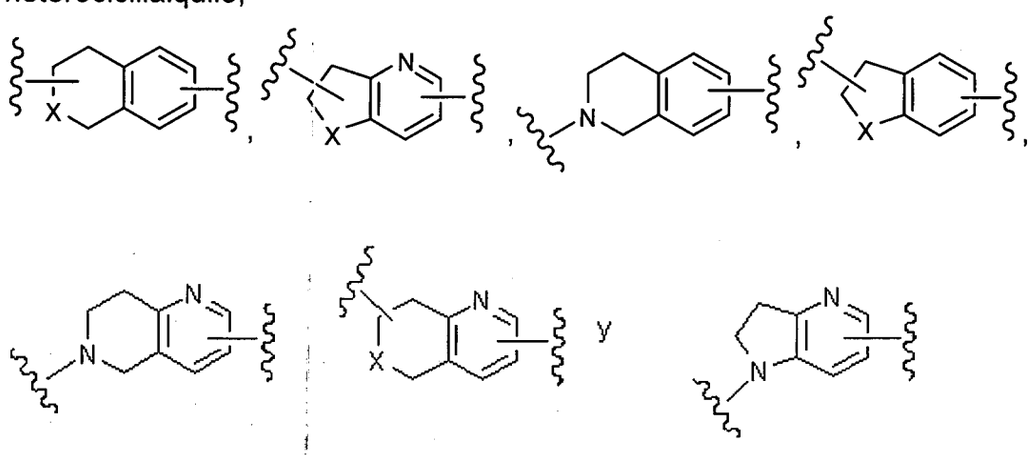
R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, halo, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ y $-S(O)_2R^{15}$, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo y en donde cada uno de dichos restos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en los grupos R^{21};

R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y los restos:



donde X es O, N(R^{14}) o S;

en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo,



está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en los grupos R^{21};

o, de modo alternativo, R^8 y R^{10}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico C_4-C_7 (por ejemplo, cicloalquilo), o un anillo heterociclilo de 4-7 miembros, o un anillo carbociclenilo C_4-C_7 (por ejemplo, cicloalquenilo), o un anillo heterociclenilo de 4-7 miembros; y en donde dicho anillo carbocíclico, anillo heterociclilo, anillo carbociclenilo o anillo heterociclenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} seleccionados de modo independiente;

R^9 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo y en donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en los grupos R^{21};

R^{14} está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -CN, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$ y $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ y en donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} seleccionados de modo independiente;

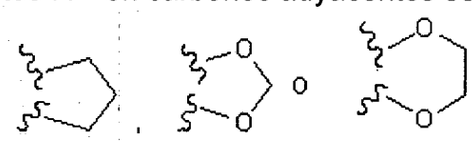
R^{15}, R^{16} y R^{17} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,

arilcicloalquilo, arilheterociclilo, $(R^{18})_n$-alquilo, $(R^{18})_n$ –cicloalquilo, $(R^{18})_n$-cicloalquilalquilo, $(R^{18})_n$ –heterociclilo, $(R^{18})_n$-heterociclilalquilo, $(R^{18})_n$-arilo, $(R^{18})_n$-arilalquilo, $(R^{18})_n$-heteroarilo y $(R^{18})_n$-heteroarilalquilo;

n es 1 a 5;

cada R^{18} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en: alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, $-NO_2$, halo, heteroarilo, $-CF_3$, -CN, $-C(O)R^{19}$, -C(O)OH, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2$-$C(O)N(alquilo)_2$, -C(O)N(alquil)(arilo), -C(O)N(alquil)(heteroarilo), $-SR^{19}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)NH_2$, -S(O)NH(alquilo), -S(O)N(alquil)(alquilo), -S(O)NH(arilo), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{19}$, $-S(O)_2NH$(heterociclilo), $-S(O)_2N(alquilo)_2$, $-S(O)_2N$(alquil)(arilo), $-OCF_3$, -OH, $-OR^{20}$, -O-heterociclilo, -O-cicloalquilalquilo, -O-heterociclilalquilo, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-N(alquilo)_2$, $-N(arilalquilo)_2$, -N(arilalquil)-(heteroarilalquilo), $-NHC(O)R^{20}$, $-NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH(alquilo), -NHC(O)N(alquil)(alquilo), -N(alquil)C(O)NH(alquilo), -N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo), $-NHS(O)_2R^{20}$, $-NHS(O)_2NH$(alquilo), $-NHS(O)_2N$(alquil)(alquilo), $-N(alquil)S(O)_2NH$(alquilo) y –N(alquil)$S(O)_2N$(alquil)(alquilo); o

dos restos R^{18} en carbonos adyacentes se pueden unir para formar:



;

R^{19} está seleccionado del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilalquilo;

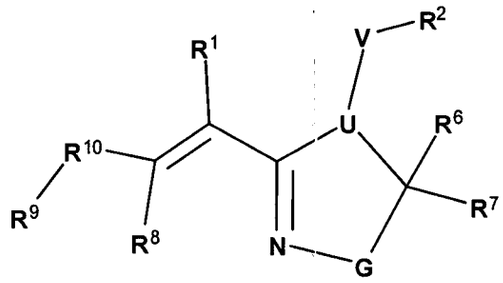
R^{20} está seleccionado del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con halo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

Cada R^{21} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en: alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$,– $C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ y $-S(O)_2R^{15}$;

en donde cada uno de los grupos R^{21} alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados de modo independiente; y

Cada R^{22} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-CF_3$, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, -alquil-$C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $-NO_2$, $-S(O)R^{15}$ y $-S(O)_2R^{15}$.

En otra forma de realización, la presente solicitud describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde:

U es $\S-CR^5$ o N;

G es O o S;

V está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, O, -C(O)- y $N(R^{14})$;

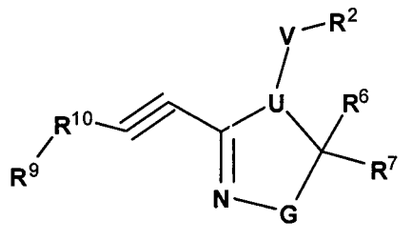
R^1 está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente

sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

o, de modo alternativo, R^1 y R^2 se pueden unir para formar un cicloalquilo C_5-C_8 o un resto de heterociclilo de 5-8 miembros, con cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

o, de modo alternativo, R^1 y R^8 se toman juntos para formar un enlace (es decir, hay un triple enlace entre el átomo de carbono al que R^1 estaba unido y el carbono al que R^8 estaba unido, es decir, el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula II:



fórmula II

en donde G, U, V, R^2, R^6, R^7, R^9 y R^{10} son como se definen para la fórmula I;

R^5, R^6 y R^7 pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en H, -$C(O)R^{15}$, -$C(O)OR^{15}$, -$C(O)N(R^{15})(R^{16})$, –$C(=NOR^{15})R^{16}$, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo

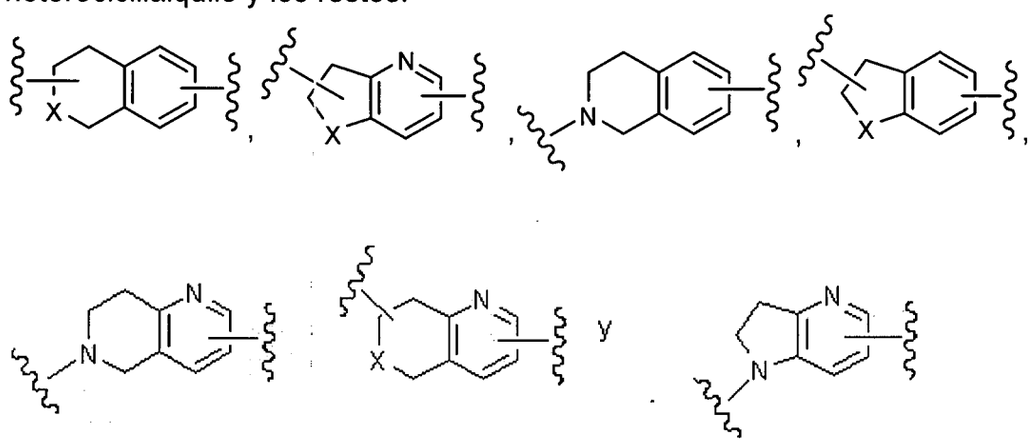
puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

o, de modo alternativo, R^6 y R^7 se pueden unir para formar un resto espirocíclico carbocíclico o un resto espirocíclico heterocíclico, en donde cada uno de dichos restos espirocíclicos carbocíclicos y restos espirocíclicos heterocíclicos puede estar: (i) no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo, o (ii) fusionado con un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde cada uno de dichos restos espirocíclicos carbocíclicos, restos espirocíclicos heterocíclicos, anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, halo, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$, $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ y $-S(O)_2R^{15}$, alquilo,

cicloalquilo, arilo y heteroarilo, con cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo y los restos:



donde X es O, N(R^{14}) o S;

en donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo y los restos antes mencionados para R^{10} puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos indicados más abajo;

o, de modo alternativo, R^8 y R^{10}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico C_4-C_7 (por ejemplo, cicloalquilo), o un anillo heterociclilo de 4-7 miembros, o un anillo carbociclenilo C_4-C_7 (por ejemplo,

cicloalquenilo), o un anillo heterociclenilo de 4-7 miembros; y en donde dicho anillo carbocíclico, anillo heterociclilo, anillo carbociclenilo o anillo heterociclenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} seleccionados de modo independiente;

R^9 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

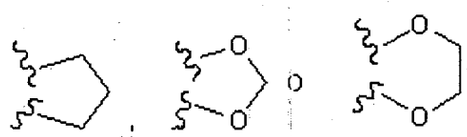
R^{14} está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -CN, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$ y $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$;

R^{15}, R^{16} y R^{17} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterociclilo, R^{18}-alquilo, R^{18}-cicloalquilo, R^{18}-cicloalquilalquilo, R^{18}-heterociclilo, R^{18}-heterociclilalquilo, R^{18}-arilo, R^{18}-arilalquilo, R^{18}-heteroarilo y R^{18}-heteroarilalquilo; o, de modo alternativo,

R^{18} es 1-5 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, $-NO_2$, halo, heteroarilo, $-CF_3$, -CN, $-C(O)R^{19}$, -C(O)OH, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2$-C(O)N(alquilo)$_2$, -C(O)N(alquil)(arilo), -

C(O)N(alquil)(heteroarilo), -SR^{19}, -$S(O)_2R^{20}$, -$S(O)NH_2$, -S(O)NH(alquilo), -S(O)N(alquil)(alquilo), -S(O)NH(arilo), -$S(O)_2NH_2$, -$S(O)_2NHR^{19}$, -$S(O)_2$NH(heterociclilo), -$S(O)_2N(alquilo)_2$, -$S(O)_2$N(alquil)(arilo), -OCF_3, -OH, -OR^{20}, -O-heterociclilo, -O-cicloalquilalquilo, -O-heterociclilalquilo, -NH_2, -NHR^{20}, -$N(alquilo)_2$, -$N(arilalquilo)_2$, -N(arilalquil)-(heteroarilalquilo), -$NHC(O)R^{20}$, -$NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH(alquilo), -NHC(O)N(alquil)(alquilo), -N(alquil)C(O)NH(alquilo), -N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo), -$NHS(O)_2R^{20}$, -$NHS(O)_2$NH(alquilo), -$NHS(O)_2$N(alquil)(alquilo), -N(alquil)$S(O)_2$NH(alquilo) y –N(alquil)$S(O)_2$N(alquil)(alquilo);

o, de modo alternativo, dos restos R^{18} en carbonos adyacentes se pueden unir para formar:



;

R^{19} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

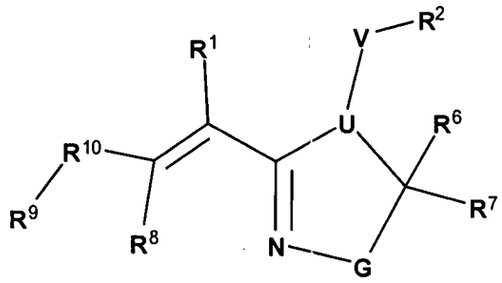
R^{20} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con halo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

en donde cada uno de los grupos espirocíclico carbocíclico, espirocíclico heterocíclico, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{14} no están sustituidos de modo independiente o están sustituidos con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo,

arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, -OR^{15}, -$C(O)R^{15}$, -$C(O)OR^{15}$, -$C(O)N(R^{15})(R^{16})$, -SR^{15}, -$S(O)N(R^{15})(R^{16})$, -$CH(R^{15})(R^{16})$, -$S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, –$C(=NOR^{15})R^{16}$, -$P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, -$N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$R^{15}$; -$CH_2N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})S(O)R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$S(O)R^{15}$, -$N_3$, -$NO_2$ y -$S(O)_2R^{15}$;

en donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^{21} no están sustituidos de modo independiente o están sustituidos con 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, -CF_3, -CN, -OR^{15}, -$C(O)R^{15}$, -$C(O)OR^{15}$, -alquil-$C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, -SR^{15}, -$S(O)N(R^{15})(R^{16})$, -$S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, –$C(=NOR^{15})R^{16}$, -$P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, -$N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$N_3$, -$NO_2$, -$S(O)R^{15}$ y -$S(O)_2R^{15}$.

En otra forma de realización, la presente solicitud describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde:

U es $\S-CR^5$ o N;

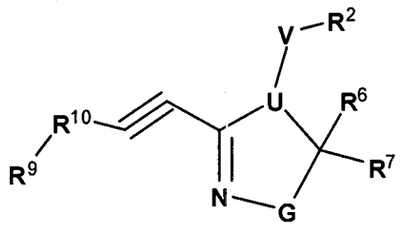
V está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, -C(O)-, O y -N(R^{14});

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halo, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, -CN, -NH_2, -NH(alquilo), -N(alquilo)$_2$, hidroxi y alcoxi;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, -CN, -NH_2, -NH(alquilo), -N(alquilo)$_2$, hidroxi y alcoxi;

o, de modo alternativo, R^1 y R^2 se pueden unir para formar un cicloalquilo C_5-C_8 o un resto de heterociclilo de 5-8 miembros, con cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi;

o, de modo alternativo, R^1 y R^8 se toman juntos para formar un enlace (es decir, hay un triple enlace entre el átomo de carbono al que R^1 estaba unido y el carbono al que R^8 estaba unido, es decir, el compuesto de la fórmula I es un compuesto de la fórmula II:



fórmula II

en donde G, U, V, R^2, R^6, R^7, R^9 y R^{10} son como se definen para la fórmula I;

R^5, R^6 y R^7 pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en H, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que

consiste en grupos halo, -CN, -NH_2, -NH(alquilo), -N(alquilo)$_2$, hidroxi, alcoxi, -arilo y

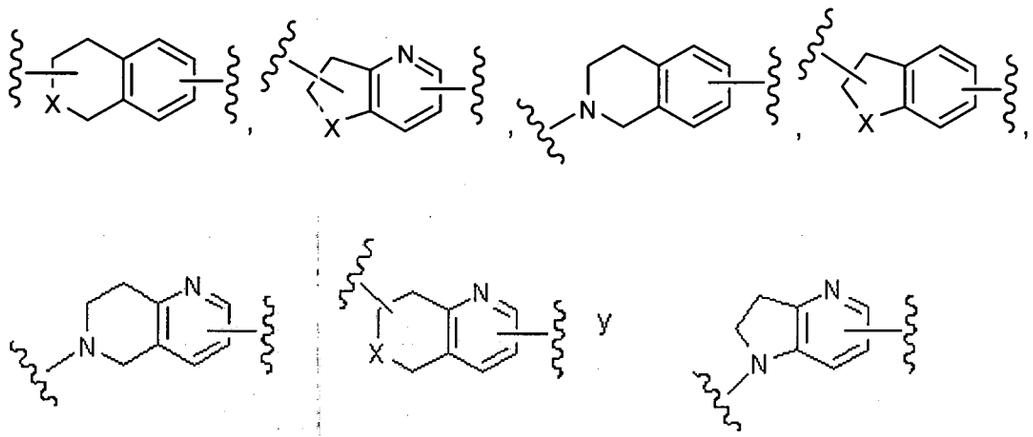
-heteroarilo;

o, de modo alternativo, R^6 y R^7 se pueden unir para formar un resto espirocíclico carbocíclico o un resto espirocíclico heterocíclico, en donde cada uno de dichos restos espirocíclicos carbocíclicos y restos espirocíclicos heterocíclicos puede estar: (i) no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, -NH_2, -NH(alquilo), -N(alquilo)$_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo, o (ii) fusionado con un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde cada uno de dichos restos espirocíclicos carbocíclicos, restos espirocíclicos heterocíclicos, anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, -NH_2, -NH(alquilo), -N(alquilo)$_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo;

R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, halo, -CN, -OR^{15}, -$C(O)R^{15}$, -$C(O)OR^{15}$, -$C(O)N(R^{15})(R^{16})$, -SR^{15}, -$S(O)N(R^{15})(R^{16})$, -$CH(R^{15})(R^{16})$, -$S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, –$C(=NOR^{15})R^{16}$, -$P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, -$N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$R^{15}$; -$CH_2N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})S(O)R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$,

$-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ y $-S(O)_2R^{15}$, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, con cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, $-NH(alquilo)$, $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi;

R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo y los restos:



donde X es O, NH o S;

en donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo y los restos antes mencionados para R^{10} puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente,

del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi; y

R^9 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

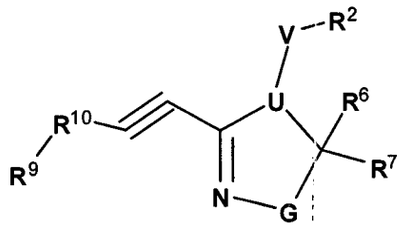
En otra forma de realización, R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo y alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo; o, de modo alternativo, R^1 y R^2 se pueden unir para formar un cicloalquilo C_5-C_8 o un resto de heterociclilo de 5-8 miembros, con cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos R^{21}.

En otra forma de realización, R^5, R^6 y R^7 pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo y alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo; o, de modo alternativo, R^6 y R^7 se pueden unir para formar un resto espirocíclico carbocíclico o un resto espirocíclico heterocíclico, en donde cada uno de dichos restos espirocíclicos carbocíclicos y restos espirocíclicos heterocíclicos puede estar: (i) no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo, o (ii) fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos restos espirocíclicos carbocíclicos, restos espirocíclicos heterocíclicos, anillo arilo y heteroarilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos R^{21}.

En otra forma de realización, cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}

y R^{14} no están sustituidos de modo independiente o están sustituidos con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ y $-S(O)_2R^{15}$; en donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^{21} no están sustituidos de modo independiente o están sustituidos con 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-CF_3$, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, -alquil-$C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $-NO_2$, $-S(O)R^{15}$ y $-S(O)_2R^{15}$.

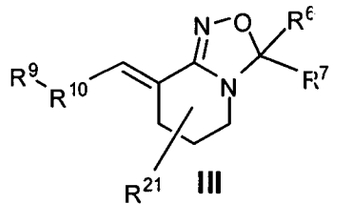
En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I son compuestos de la fórmula II:



fórmula II

en donde G, U, V, R^2, R^6, R^7, R^9 y R^{10} son como se definen para la fórmula I.

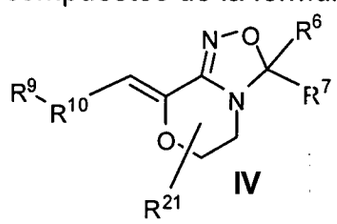
En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I son compuestos de la fórmula III:



III

en donde R^6, R^7, R^9, R^{10} y R^{21} son como se definen en la fórmula I.

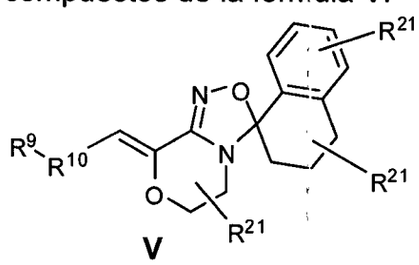
En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I son compuestos de la fórmula IV:



IV

en donde R^6, R^7, R^9, R^{10} y R^{21} son como se definen en la fórmula I.

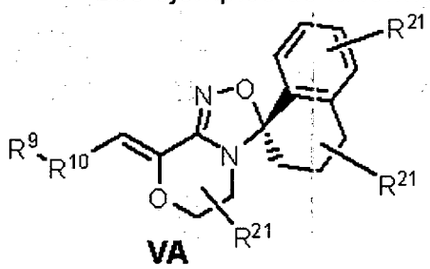
En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I son compuestos de la fórmula V:



V

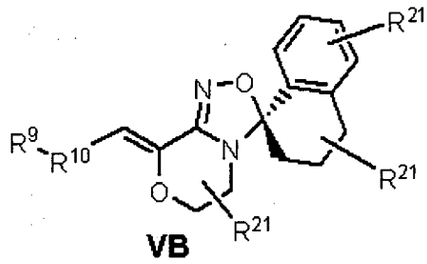
en donde R^6, R^7, R^9, R^{10} y R^{21} son como se definen en la fórmula I.

Los ejemplos de la fórmula V incluyen:



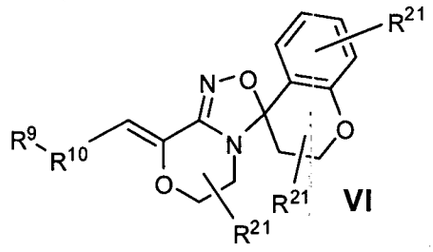
VA

y



VB

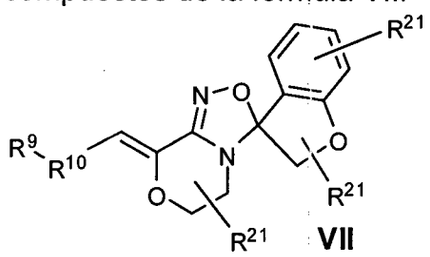
En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I son compuestos de la fórmula VI:



VI

en donde R^6, R^7, R^9, R^{10} y R^{21} son como se definen en la fórmula I.

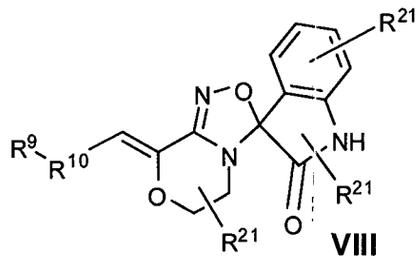
En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I son compuestos de la fórmula VII:



VII

en donde R^6, R^7, R^9, R^{10} y R^{21} son como se definen en la fórmula I.

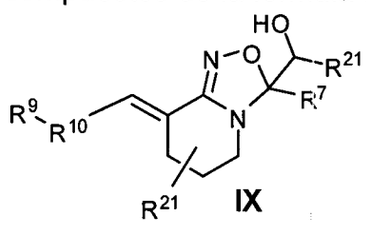
En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I son compuestos de la fórmula VIII:



VIII

en donde R^6, R^7, R^9, R^{10} y R^{21} son como se definen en la fórmula I.

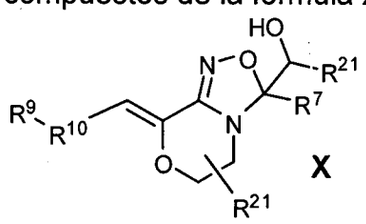
En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I son compuestos de la fórmula IX:



IX

en donde R^6, R^7, R^9, R^{10} y R^{21} son como se definen en la fórmula I.

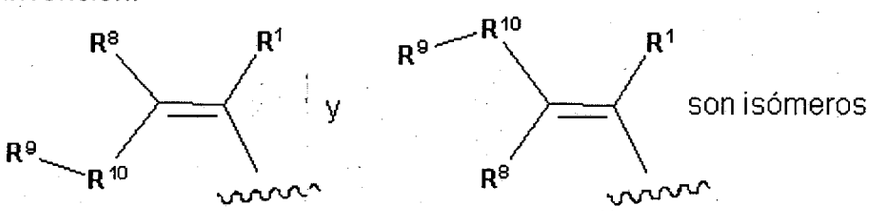
En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I son compuestos de la fórmula X:



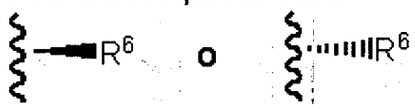
X

en donde R^6, R^7, R^9, R^{10} y R^{21} son como se definen en la fórmula I.

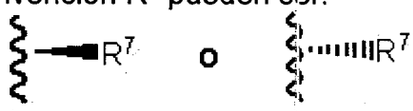
Los especialistas en el arte apreciarán que para los compuestos de la invención:



Los especialistas en el arte apreciarán que en los compuestos de la invención R^6 pueden ser:



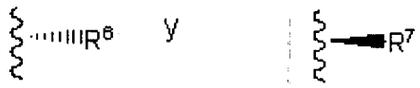
Los especialistas en el arte apreciarán que en los compuestos de la invención R^7 pueden ser:



De esta manera, por ejemplo, en formas de realización de esta invención, R^6 y R^7 pueden ser:



En otras formas de realización de esta invención, R^6 y R^7 pueden ser:



En otra forma de realización, G es O.

En otra forma de realización, G es S.

En otra forma de realización, V está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, O y $N(R^{14})$.

En otra forma de realización, V es un enlace.

En otra forma de realización, V es –C(O)-.

En otra forma de realización, V es $-N(R^{14})-$.

En otra forma de realización, R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, con cada uno de dichos alquilo,

alquenilo y alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos R^{21}.

En otra forma de realización, R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, con cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos R^{21}.

En otra forma de realización, R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, con cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

En otra forma de realización, R^8 y R^{10}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico C_4-C_7 (por ejemplo, cicloalquilo), o un anillo heterociclilo de 4-7 miembros, o un anillo carbociclenilo C_4-C_7 (por ejemplo, cicloalquenilo), o un anillo heterociclenilo de 4-7 miembros; y en donde dicho anillo carbocíclico, anillo heterociclilo, anillo carbociclenilo o anillo heterociclenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^{21} seleccionados de modo independiente sustituyentes.

En otra forma de realización, R^8 y R^{10}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico C_4-C_7 (por ejemplo, cicloalquilo); y en donde dicho anillo carbocíclico está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} seleccionados de modo independiente sustituyentes.

En otra forma de realización, R^8 y R^{10}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4-7 miembros; y en donde dicho anillo heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} seleccionados de modo independiente sustituyentes.

En otra forma de realización, R^8 y R^{10}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbociclenilo C_4-C_7 (por ejemplo, cicloalquenilo); y en donde dicho anillo carbociclenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} seleccionados de modo independiente sustituyentes.

En otra forma de realización, R^8 y R^{10}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterociclenilo de 4-7 miembros; y en donde dicho anillo heterociclenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} seleccionados de sustituyentes independientes.

En otra forma de realización, U es $C(R^5)$.

En otra forma de realización, U es N.

En otra forma de realización, R^1 es H.

En otra forma de realización, R^1 es halo (por ejemplo, Br).

En otra forma de realización, R^2 es H.

En otra forma de realización, R^2 es alquilo.

En otra forma de realización, R^2 es metilo.

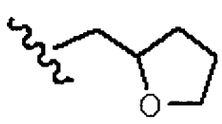
En otra forma de realización, R^2 es alcoxialquilo.

En otra forma de realización, R^2 es 3-metoxipropilo.

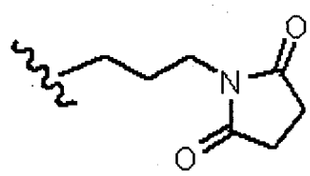
En otra forma de realización, U es N y R^2 es 3-metoxipropilo.

En otra forma de realización, R^2 es arilalquilo.

En otra forma de realización, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en: (a) alquilo, (b) alquilo sustituido con un grupo $-OR^{15}$ (por ejemplo, -Oalquilo, tal como, por ejemplo, $-OCH_3$) o un grupo halo (por ejemplo, Cl), (c) arilalquilo sustituido con un grupo $-OR^{15}$ (por ejemplo, -Oalquilo, tal como, por ejemplo, $-OCH_3$) o un grupo halo (por ejemplo F), (d) cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), (e) heterocicloalquilo (por ejemplo,



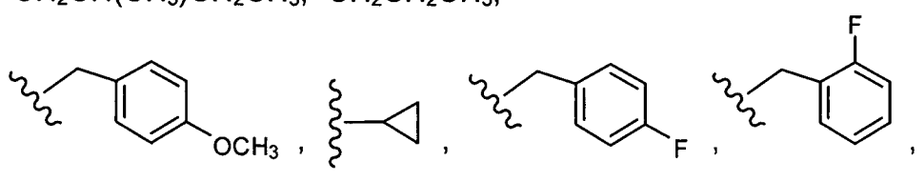
y

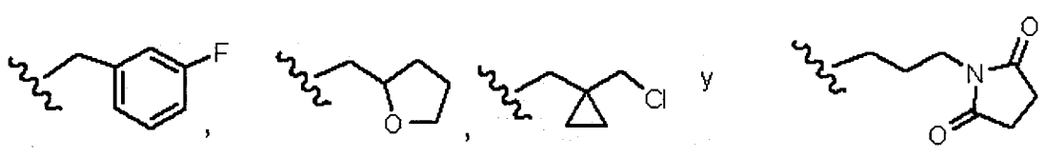


y

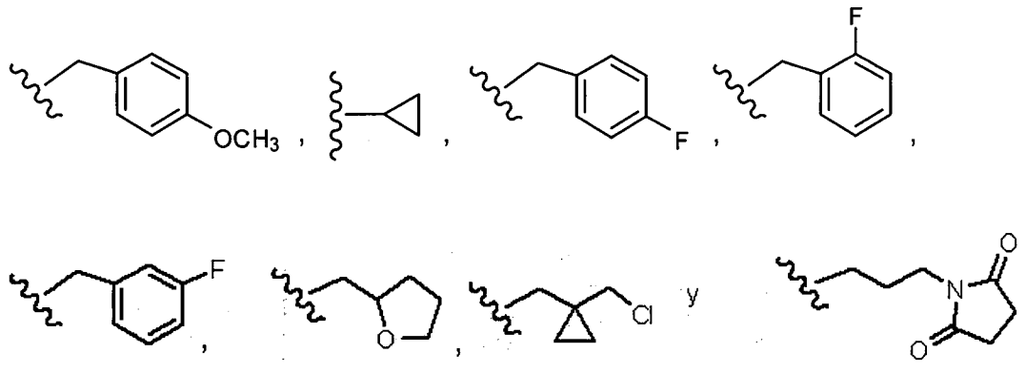
(e) cicloalquilalquilo sustituido con un alquilo sustituido con halo (por ejemplo, en donde el alquilo sustituido con halo es $-CH_2Cl$).

En otra forma de realización, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en: H, $-(CH_2)_3OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$,





En otra forma de realización, R^2 está seleccionado del grupo que consiste en: H, $-(CH_2)_3OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$,



En otra forma de realización, R^2 es fenilmetilo.

En otra forma de realización, R^2 es (4-alcoxi)fenilmetilo.

En otra forma de realización, R^2 es (4-metoxi)fenilmetilo.

En otra forma de realización, R^1 es H.

En otra forma de realización, R^1 es alquilo.

En otra forma de realización, R^1 es metilo.

En otra forma de realización, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo ciclopentilo que no está sustituido.

En otra forma de realización, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo ciclopentilo que está sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

En otra forma de realización, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo ciclohexilo que no está sustituido.

En otra forma de realización, R^1 y R^2 se unen para formar un anillo ciclohexilo que está sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

En otra forma de realización, U es N y R^1 y R^2 se unen para formar un anillo piperidinilo que incluye el N de U como el nitrógeno de dicho anillo piperidinilo, que no está sustituido.

En otra forma de realización, U es N y R^1 y R^2 se unen para formar un anillo piperidinilo que incluye el N de U como el nitrógeno de dicho anillo piperidinilo, en donde dicho anillo piperidinilo está sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

En otra forma de realización, U es N y R^1 y R^2 se unen para formar un anillo pirrolidinilo que incluye el N de U como el nitrógeno de dicho anillo pirrolidinilo, que no está sustituido.

En otra forma de realización, U es N y R^1 y R^2 se unen para formar un anillo pirrolidinilo que incluye el N de U como el nitrógeno de dicho anillo pirrolidinilo, en donde dicho anillo pirrolidinilo está sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

En otra forma de realización, U es N y R^1 y R^2 se unen para formar un anillo piperazinilo que incluye el N de U como un nitrógeno de dicho anillo piperazinilo, que no está sustituido.

En otra forma de realización, U es N y R^1 y R^2 se unen para formar un anillo piperazinilo que incluye el N de U como un nitrógeno de dicho anillo piperazinilo, en donde dicho anillo piperazinilo está sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

En otra forma de realización, R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo (por ejemplo metilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), $-C(O)OR^{15}$ (por ejemplo $-C(O)OR^{15}$, en donde R^{15} es H o alquilo), alquilo sustituido con 1-3 halos (por ejemplo alquilo sustituido con 1-3 F), $-C(O)R^{15}$ (por ejemplo, $-C(O)R^{15}$ en donde R^{15} es alquilo) y alquilo sustituido con $-OR^{15}$ (por ejemplo alquilo sustituido con $-OR^{15}$ en donde R^{15} es H o alquilo, como, por ejemplo, en donde R^6 es $-CH_2OH$).

En otra forma de realización, R^6 es H.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo.

En otra forma de realización, R^6 es metilo.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con 1-5 seleccionados, de modo independiente, restos R^{21}.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es H.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es alquilo (por ejemplo, metilo).

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con 1-3 seleccionados, de modo independiente, restos R^{21}.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es H.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es alquilo (por ejemplo, metilo).

En otra forma de realización, R^7 está seleccionado del grupo que consiste en: (a) arilo sustituido con 1-3 restos R^{21} (por ejemplo fenilo sustituido 1-3 halos, como, 1-3 F), (b) arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con $-OR^{15}$, en donde R^{15} es (i) un alquilo sustituido con 1-3 halos (por ejemplo F), o (ii) alquilo, (c) arilo (por ejemplo, fenilo), (d) arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con alquilo, en donde dicho alquilo está sustituido con 1-3 halos (por ejemplo, F), (e) arilo sustituido con

arilo (por ejemplo, –fenil-fenilo), (f) alquilo, (g) heteroarilo (por ejemplo, tienilo o piridilo), (h) arilalquilo y (i) cicloalquilo).

En otra forma de realización, R^7 es arilo.

En otra forma de realización, R^7 es un fenilo no sustituido.

En otra forma de realización, R^7 es un fenilo que está sustituido con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^7 es fenilo sustituido con 1-3 halos seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^7 es fenilo sustituido con 1-3 F.

En otra forma de realización, R^7 es fenilo sustituido con 1 F.

En otra forma de realización, R^7 es p-Cl-fenilo.

En otra forma de realización, R^7 es naftilo no sustituido.

En otra forma de realización, R^7 es naftilo que está sustituido con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^7 es bifenilo no sustituido.

En otra forma de realización, R^7 es bifenilo que está sustituido con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está

seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

En otra forma de realización, R^7 es 3-(1,1'-bifenil)-ilo.

En otra forma de realización, R^7 es 4-(1,1'-bifenil)-ilo.

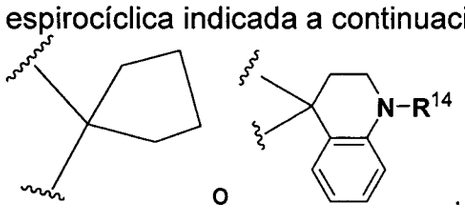
En otra forma de realización, R^6 es H y R^7 es un bifenilo que puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

En otra forma de realización, R^6 es metilo y R^7 es un bifenilo que puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

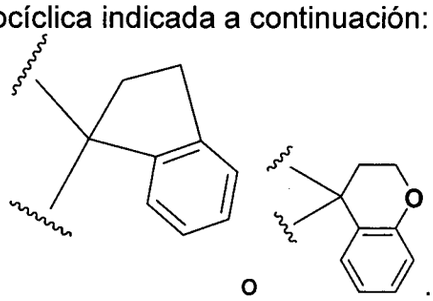
En otra forma de realización, R^6 es H y R^7 es un fenilo que puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

En otra forma de realización, R^6 es metilo y R^7 es un bifenilo que puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

En otra forma de realización, R^6 y R^7 se juntan para formar una unidad espirocíclica indicada a continuación:



En otra forma de realización, R^6 y R^7 se juntan para formar una unidad espirocíclica indicada a continuación:



En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con 1-5 restos R21 seleccionados de modo independiente, y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21} y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21} y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 halos seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21} y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 F.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21} y R^7 es fenilo sustituido con un F.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 halos seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 F seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y R^7 es fenilo sustituido con un F.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en:

H y alquilo y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 halos seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 F seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo y R^7 es fenilo sustituido con un F.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es H y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es H y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 halos seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es H y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 F seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es H y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo y R^7 es fenilo sustituido con un F.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es alquilo (por ejemplo, metilo) y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es alquilo (por ejemplo, metilo) y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 halos seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es alquilo (por ejemplo, metilo) y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 F seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es alquilo (por ejemplo, metilo) y R^7 es fenilo sustituido con un F.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con 1-3 seleccionados, de modo independiente, restos R^{21} y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21} y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21} y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 halos seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21} y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 F.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21} y R^7 es fenilo sustituido con un F.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 halos seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 F seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y R^7 es fenilo sustituido con un F.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 halos seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 F seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo y R^7 es fenilo sustituido con un F.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es H y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es H y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 halos seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es H y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 F seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es H y dicho R^{15} está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo y R^7 es fenilo sustituido con un F.

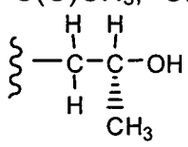
En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es alquilo (por ejemplo, metilo) y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es alquilo (por ejemplo, metilo) y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 halos seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es alquilo (por ejemplo, metilo) y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 F seleccionados de modo independiente.

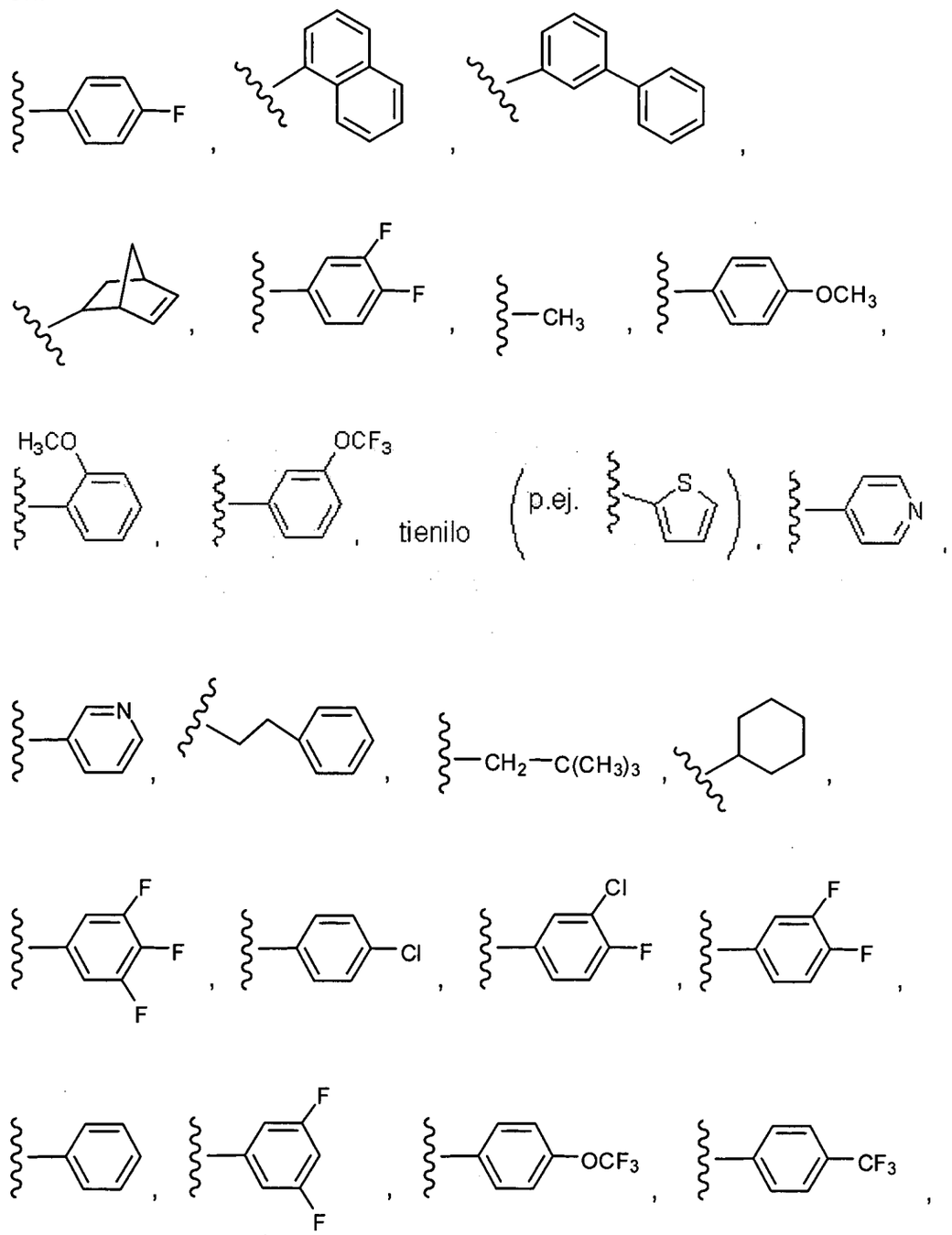
En otra forma de realización, R^6 es metilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es alquilo (por ejemplo, metilo) y R^7 es fenilo sustituido con un F.

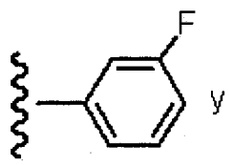
En otra forma de realización, R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, metilo, ciclopropilo, $-C(O)CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C(O)OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, -C(O)OH, $-C(CH_3)_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$ y



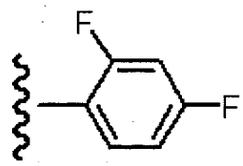
.

En otra forma de realización, R^7 está seleccionado del grupo que consiste en:

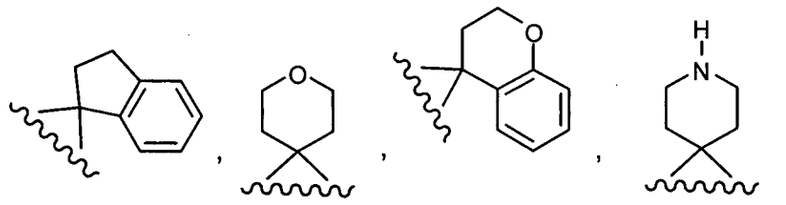


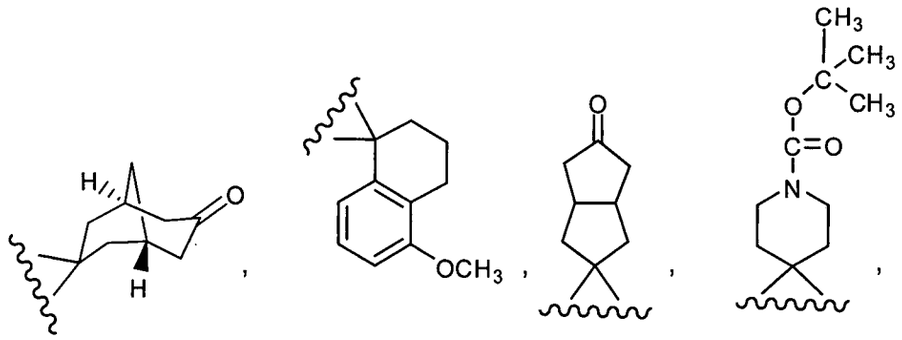


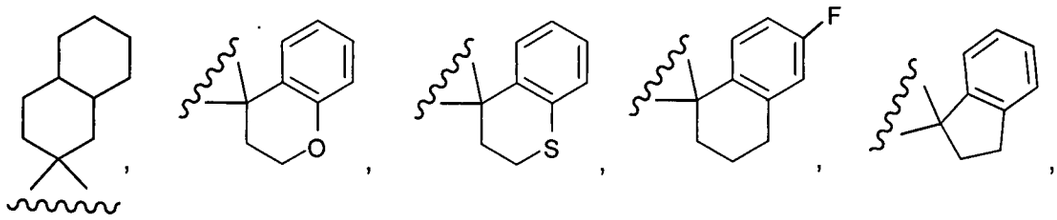
y

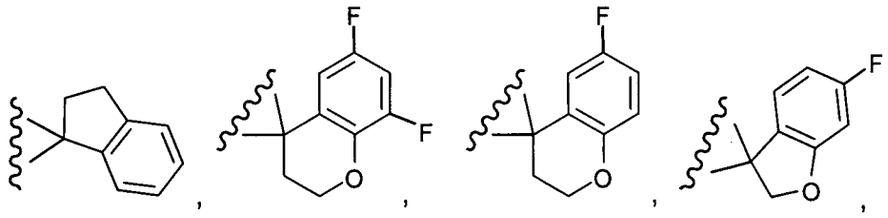


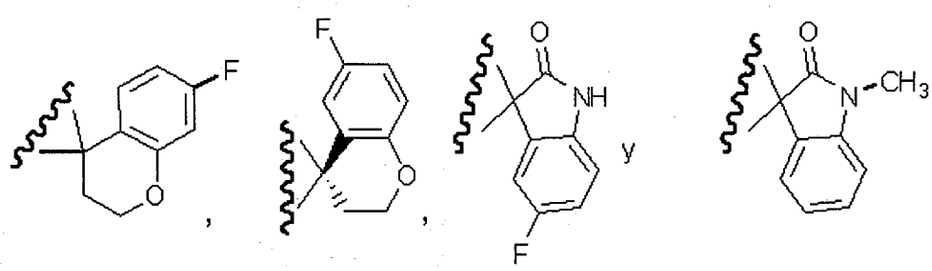
En otra forma de realización, R^6 y R^7 tomados juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo espiro seleccionado del grupo que consiste en:



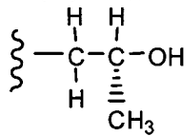




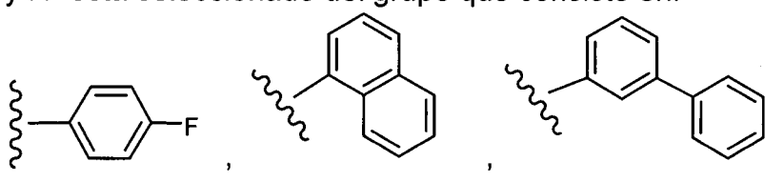


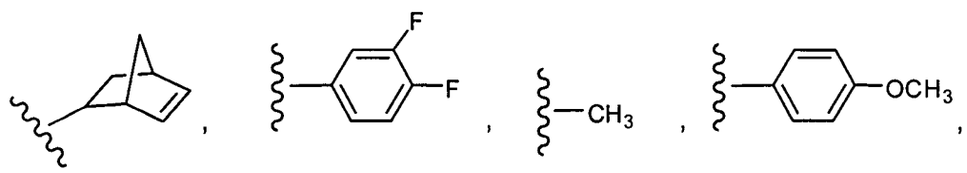


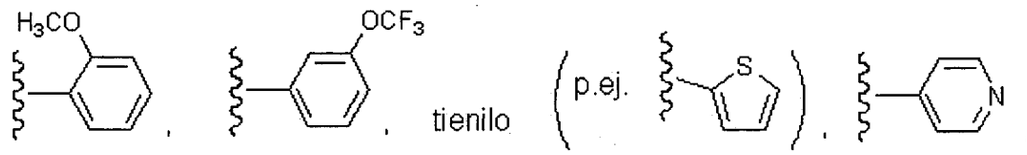
En otra forma de realización, R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, metilo, ciclopropilo, $-C(O)CH_2CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C(O)OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-C(O)OH$, $-C(CH_3)_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-CH(CH_3)OH$, $-CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$ y

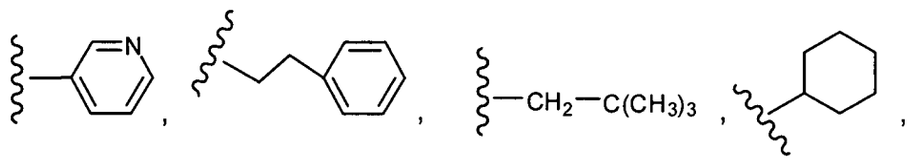


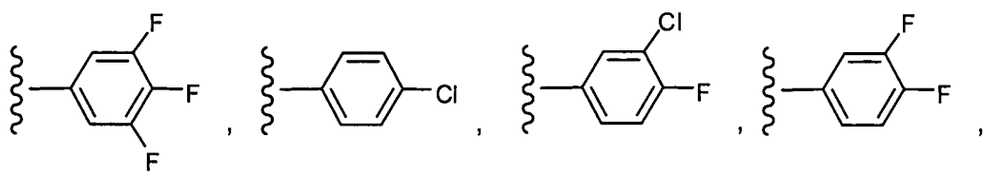
y R^7 está seleccionado del grupo que consiste en:

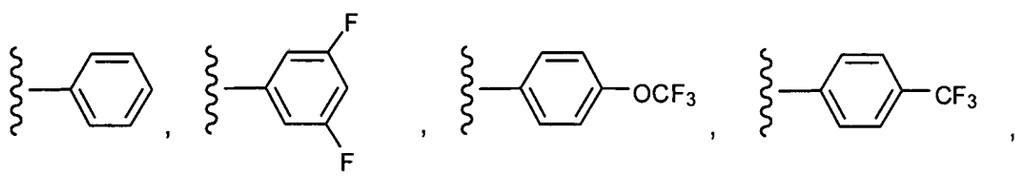


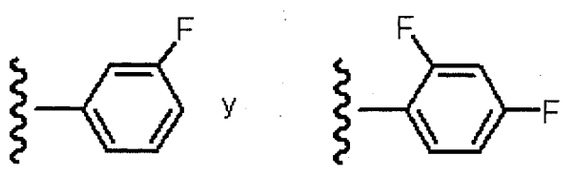












En otra forma de realización, R^8 es H.

En otra forma de realización, R^8 es alquilo.

En otra forma de realización, R^8 es metilo.

En otra forma de realización, R^{10} es arilo.

En otra forma de realización, R^{10} es fenilo.

En otra forma de realización, R^{10} es arilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21} seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^{10} es arilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21}, en donde cada resto R^{21} es el grupo $-OR^{15}$ igual o diferente.

En otra forma de realización, R^{10} es arilo sustituido con 1 resto R^{21}.

En otra forma de realización, R^{10} es arilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$.

En otra forma de realización, R^{10} es arilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es alquilo.

En otra forma de realización, R^{10} es arilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$, dicho R^{15} es alquilo y dicho alquilo es metilo (es decir, dicho resto R^{21} es $-OCH_3$).

En otra forma de realización, R^{10} es fenilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21} seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^{10} es fenilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21}, en donde cada resto R^{21} es el grupo $-OR^{15}$ igual o diferente.

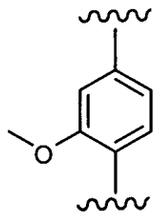
En otra forma de realización, R^{10} es fenilo sustituido con 1 resto R^{21}.

En otra forma de realización, R^{10} es fenilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$.

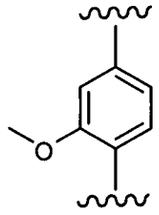
En otra forma de realización, R^{10} es fenilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es alquilo.

En otra forma de realización, R^{10} es fenilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$, dicho R^{15} es alquilo y dicho alquilo es metilo (es decir, dicho resto R^{21} es $-OCH_3$).

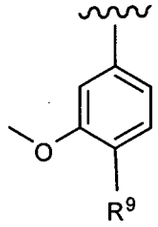
En otra forma de realización, R^{10} es:



En otra forma de realización, R^{10} es:



en donde el resto $-R^{10}-R^9$ es:



En otra forma de realización, R^{10} es arilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21}, en donde cada resto R^{21} es halo igual o diferente.

En otra forma de realización, R^{10} es arilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21}, en donde cada resto R^{21} es F.

En otra forma de realización, R^{10} es arilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es halo.

En otra forma de realización, R^{10} es arilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es –halo y dicho halo es F.

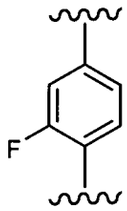
En otra forma de realización, R^{10} es fenilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21}, en donde cada resto R^{21} es halo igual o diferente.

En otra forma de realización, R^{10} es fenilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21}, en donde cada resto R^{21} es F.

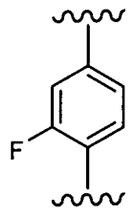
En otra forma de realización, R^{10} es fenilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es halo.

En otra forma de realización, R^{10} es fenilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es –halo y dicho halo es F.

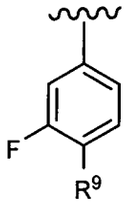
En otra forma de realización, R^{10} es:



En otra forma de realización, R^{10} es:



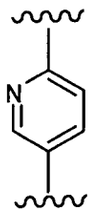
en donde el resto $-R^{10}-R^9$ es:



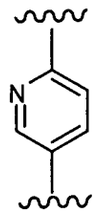
En otra forma de realización, R^{10} es heteroarilo no sustituido.

En otra forma de realización, R^{10} es heteroarilo no sustituido, en donde dicho heteroarilo es piridilo.

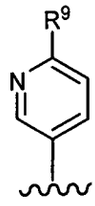
En otra forma de realización, R^{10} es:



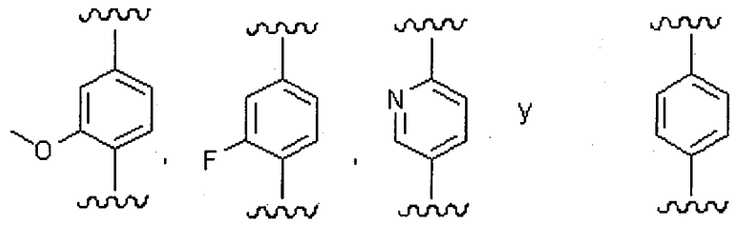
En otra forma de realización, R^{10} es:



en donde el resto $-R^{10}-R^9$ es:



En otra forma de realización, R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en:



En otra forma de realización, R^9 es heteroarilo no sustituido.

En otra forma de realización, de esta invención R^9 está seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heteroarilo sustituido con 1-3 grupos R^{21} y en donde cada R^{21} está seleccionado de modo independiente.

En otra forma de realización, R^9 es heteroarilo que está sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, CN, NH_2, NH(alquilo), $N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

En otra forma de realización, de esta invención R^9 está seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo e imidazolilo sustituido con 1-3 grupos R^{21} y en donde cada R^{21} está seleccionado de modo independiente.

En otra forma de realización, de esta invención R^9 es imidazolilo sustituido con 1-3 grupos R^{21} y en donde cada R^{21} está seleccionado de modo independiente.

En otra forma de realización, R^9 es imidazolilo sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, CN, NH_2, NH(alquilo), N(alquilo)$_2$, hidroxi y alcoxi.

En otra forma de realización, R^9 es imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, R^9 es 4-metil-imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, R^9 es 5-cloro-4-metil-imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en arilo y arilo sustituido con uno o varios grupos R^{21} y R^9 está seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heteroarilo sustituido con uno o varios grupos R^{21} y en donde cada R^{21} está seleccionado de modo independiente.

En otra forma de realización, R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con 1-3 grupos R^{21} seleccionados de modo independiente y R^9 está seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo e imidazolilo sustituido con 1-3 grupos R^{21} seleccionados de modo independiente.

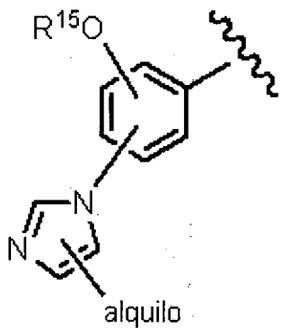
En otra forma de realización, R^{10} es fenilo sustituido con 1-3 grupos R^{21} seleccionados de modo independiente y R^9 está seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo e imidazolilo sustituido con 1-3 grupos R^{21} seleccionados de modo independiente.

En otra forma de realización, R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heteroarilo sustituido con 1-3 grupos R^{21} y el grupo R^9 está seleccionado del grupo que consiste en heteroarilo y heteroarilo sustituido con 1-3 grupos R^{21} y en donde cada R^{21} está seleccionado de modo independiente.

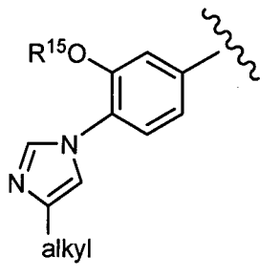
En otra forma de realización, R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en piridilo y piridilo sustituido con 1-3 grupos R^{21} y el grupo R^9 está seleccionado del grupo que consiste en imidazolilo e imidazolilo sustituido con 1-3 grupos R^{21} y en donde cada R^{21} está seleccionado de modo independiente.

En otra forma de realización, R^{10} es piridilo y el grupo R^9 es imidazolilo sustituido con 1-3 grupos R^{21} y en donde cada R^{21} está seleccionado de modo independiente.

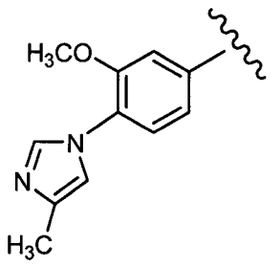
En otra forma de realización, el resto R^9-R^{10} es:



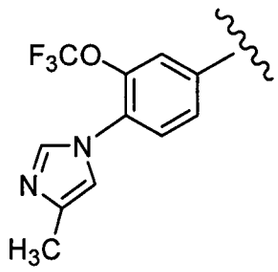
En otra forma de realización, el resto R^9-R^{10} es:



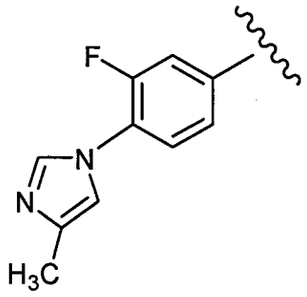
En otra forma de realización, el resto R^9-R^{10} es:



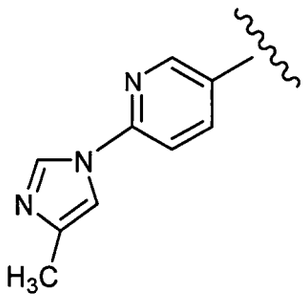
En otra forma de realización, el resto R^9-R^{10} es:



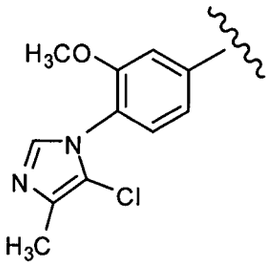
En otra forma de realización, el resto R^9-R^{10} es:



En otra forma de realización, el resto R^9-R^{10} es:

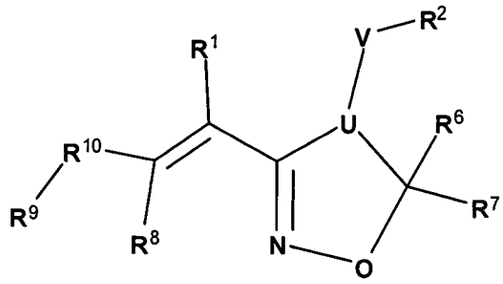


En otra forma de realización, el resto R^9-R^{10} es:



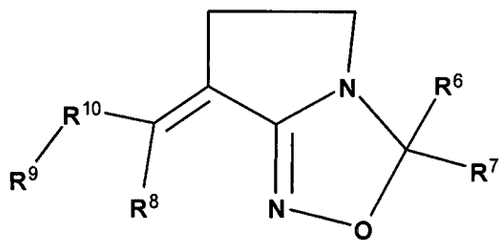
En otra forma de realización, la presente solicitud describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho

compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



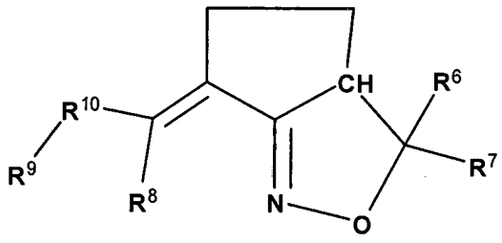
en donde los diversos restos se definen con anterioridad.

En otra forma de realización, la presente solicitud describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general indicada en la fórmula:



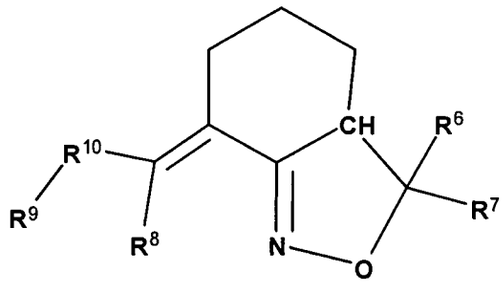
en donde los diversos restos se definen con anterioridad.

En otra forma de realización, la presente solicitud describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



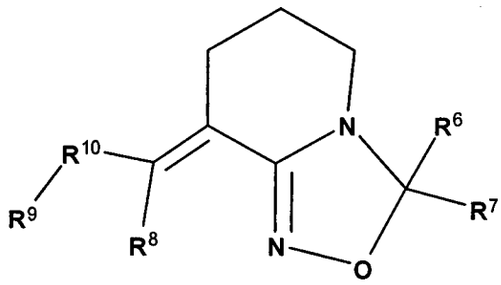
en donde los diversos restos se definen con anterioridad.

En otra forma de realización, la presente solicitud describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



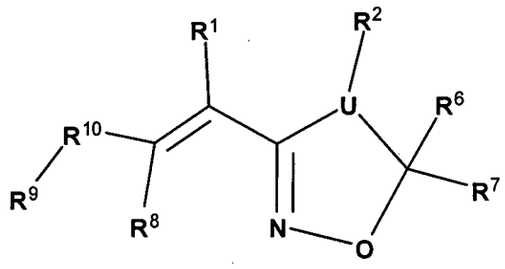
en donde los diversos restos se definen con anterioridad.

En otra forma de realización, la presente solicitud describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde los diversos restos se definen con anterioridad.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es alquilo;

R^6 es H;

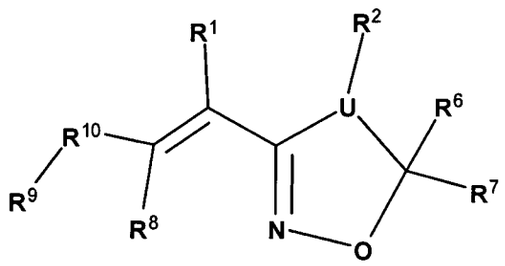
R^7 es 3-(1,1'-bifenil)-ilo;

R^8 es H;

R^{10} es fenilo; y

R^9 es imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es alquilo;

R^6 es H;

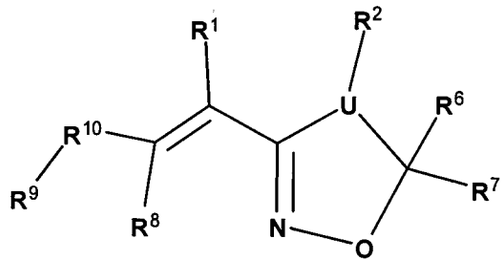
R^7 es fenilo;

R^8 es H;

R^{10} es fenilo sustituido con alcoxi; y

R^9 es 4-metil-imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es alquilo;

R^6 es H;

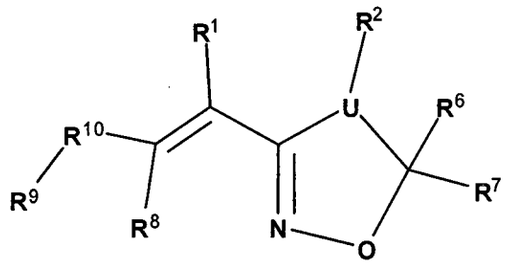
R^7 es 4-fluoro-fen-1-ilo;

R^8 es H;

R^{10} es fenilo; y

R^9 es imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es metilo;

R^6 es H;

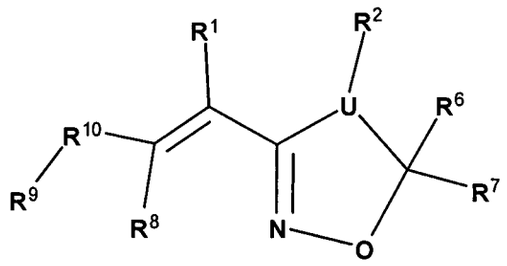
R^7 es 4-fluoro-fen-1-ilo;

R^8 es H;

R^{10} es fenilo; y

R^9 es 5-cloro-4-metil-imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 y R^2 están conectados para formar un anillo de 5 miembros;

R^6 es H;

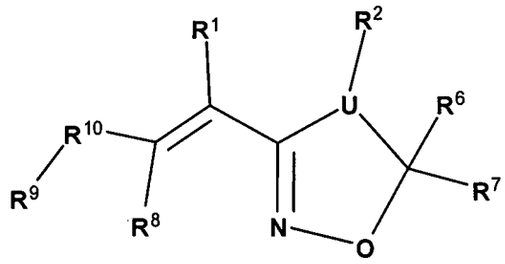
R^7 es 3-(1,1'-bifenil)-ilo;

R^8 es H;

R^{10} es fenilo; y

R^9 es imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es alquilo;

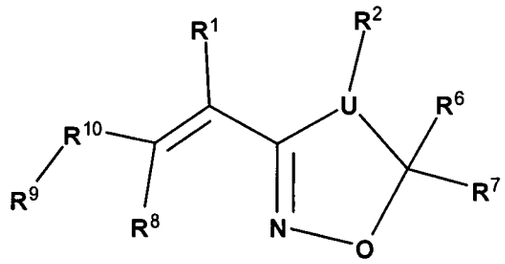
R^6 y R^7 están conectados para formar un anillo espirocíclico de 5 miembros, en donde dicho anillo espirocíclico está fusionado con un anillo benzo;

R^8 es H;

R^{10} es fenilo; y

R^9 es imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es alcoxialquilo;

R^6 es alquilo;

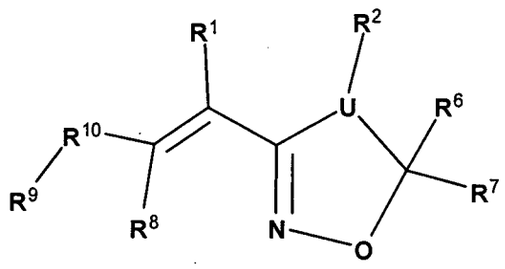
R^7 es fenilo;

R^8 es H;

R^{10} es fenilo; y

R^9 es imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es arilalquilo;

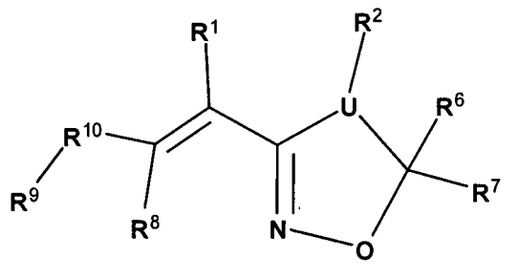
R^6 y R^7 están conectados para formar un anillo espirocíclico de 5 miembros en donde dicho anillo espirocíclico está fusionado con un anillo benzo;

R^8 es H;

R^{10} es fenilo sustituido con alcoxi; y

R^9 es imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es (alcoxi)aril-alquilo;

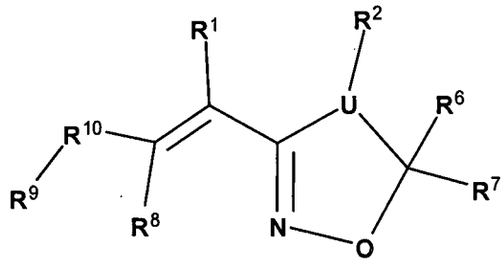
R^6 y R^7 están conectados para formar un anillo espirocíclico de 5 miembros en donde dicho anillo espirocíclico está fusionado con un anillo benzo;

R^8 es H;

R^{10} es arilo (sustituido con alcoxi); y

R^9 es imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es alcoxi-alquilo;

R^6 es alquilo;

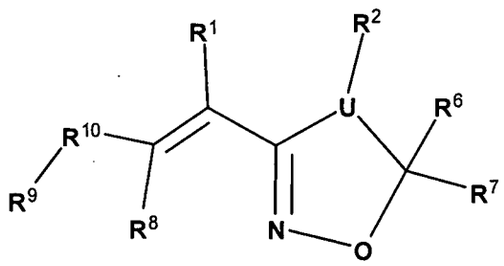
R^7 es fenilo sustituido con halo;

R^8 es H;

R^{10} es arilo (sustituido con alcoxi); y

R^9 es imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es alcoxi-alquilo;

R^6 es alquilo;

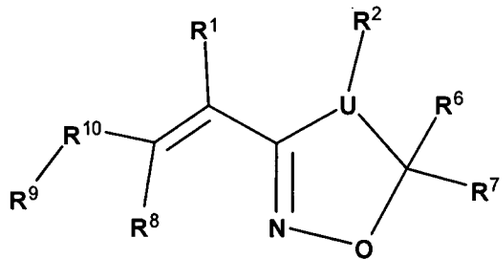
R^7 es fenilo sustituido con halo;

R^8 es H;

R^{10} es arilo (sustituido con alcoxi); y

R^9 es 4-alquil-imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es alcoxi-alquilo;

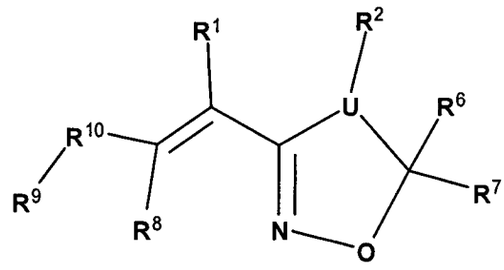
R^6 y R^7 están conectados para formar a 5-miembros spirocíclico ring;

R^8 es H;

R^{10} es arilo (sustituido con alcoxi); y

R^9 es 4-alquil-imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es alcoxi-alquilo;

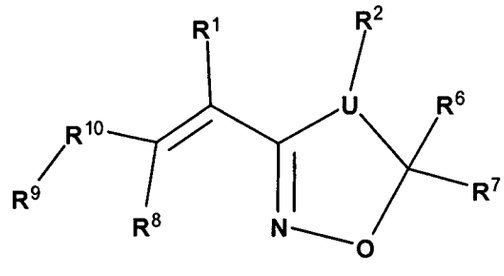
R^6 y R^7 están conectados para formar un anillo espirocíclico de 5 miembros en donde dicho anillo espirocíclico está fusionado con un anillo benzo;

R^8 es H;

R^{10} es arilo (sustituido con alcoxi); y

R^9 es 4-alquil-imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es alcoxi-alquilo;

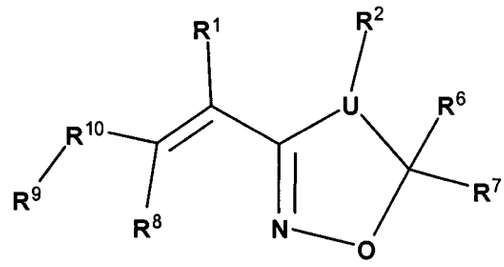
R^6 y R^7 están conectados para formar un anillo espirocíclico de 5 miembros en donde dicho anillo espirocíclico está fusionado con un anillo benzo;

R^8 es H;

R^{10} es arilo (sustituido con alcoxi); y

R^9 es 5-halo-4-alquil-imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es alcoxi-alquilo;

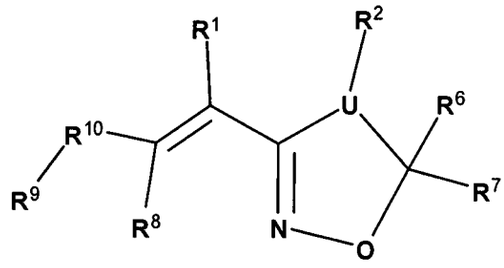
R^6 y R^7 están conectados para formar a 5-miembros spirocíclico ring;

R^8 es H;

R^{10} es arilo (sustituido con alcoxi); y

R^9 es 4-alquil-imidazol-1-ilo.

En otra forma de realización, la presente invención describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde U es N;

R^1 es H;

R^2 es alcoxi-alquilo;

R^6 es alquilo;

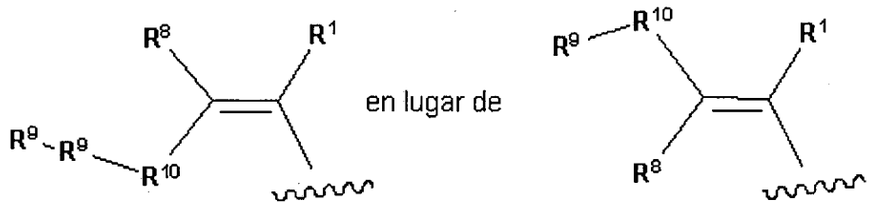
R^7 es fenilo sustituido con halo;

R^8 es H;

R^{10} es arilo (sustituido con alcoxi); y

R^9 es 5-halo-4-alquil-imidazol-1-ilo.

Otras formas de realización se refieren a cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde R^1 y R^8 son cis entre sí en lugar de trans, es decir, las fórmulas anteriores tienen el resto:



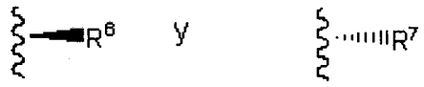
Otras formas de realización se refieren a cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde R^6 tiene la estereoquímica:



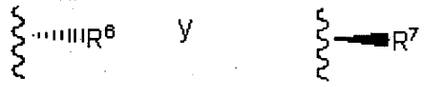
Otras formas de realización se refieren a cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde R^7 tiene la estereoquímica:



De esta manera Otras formas de realización se refieren a cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde R^6 y R^7 tienen la estereoquímica



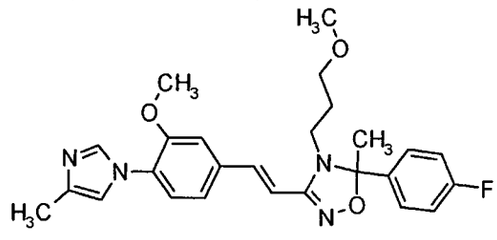
Otras formas de realización se refieren a cualquiera de las formas de realización anteriores, en donde R^6 y R^7 tienen la estereoquímica

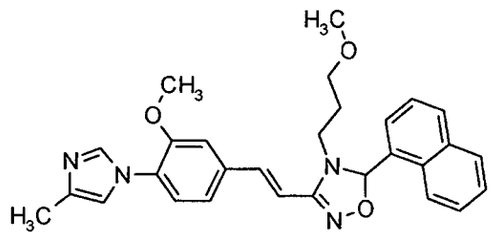


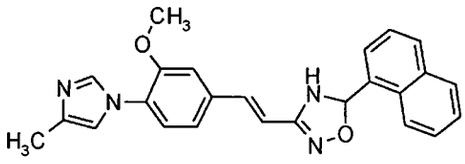
Un grupo ilustrativo de compuestos de la invención se indican en la Tabla 1 (compuestos 1 a 9).

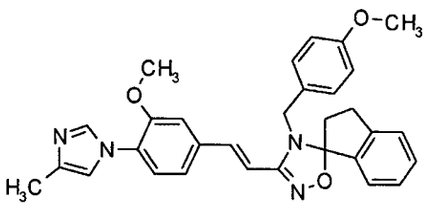
Tabla 1

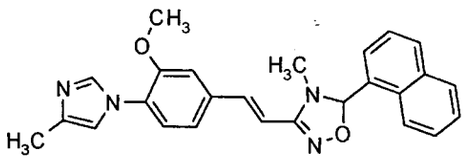
(compuestos 1 a 9)

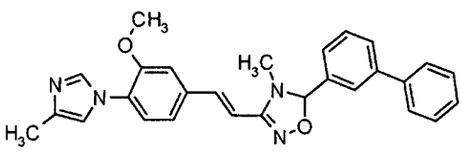


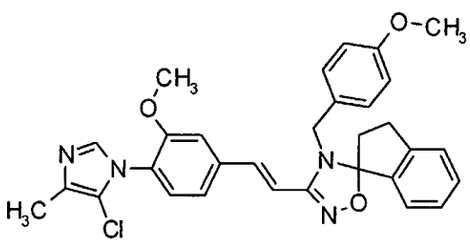


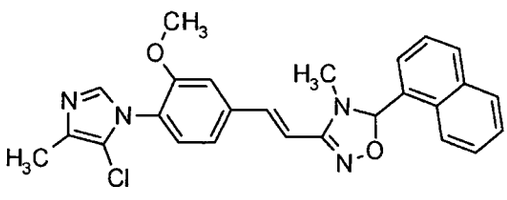




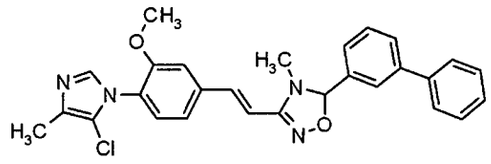






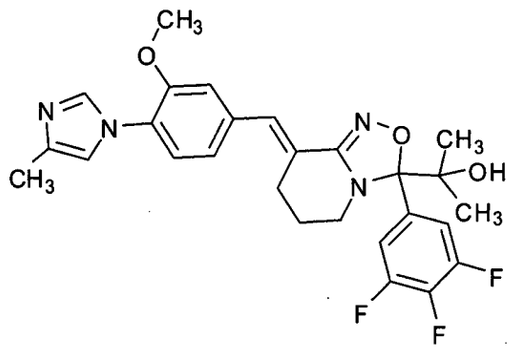


y

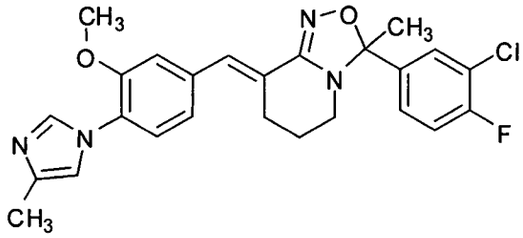


Los compuestos representativos de la invención también incluyen compuestos 10 a 161 (Tablas 3 a 13 siguiente), 162 (Método M siguiente), 163 (Método N siguiente) y 164 (Método O siguiente).

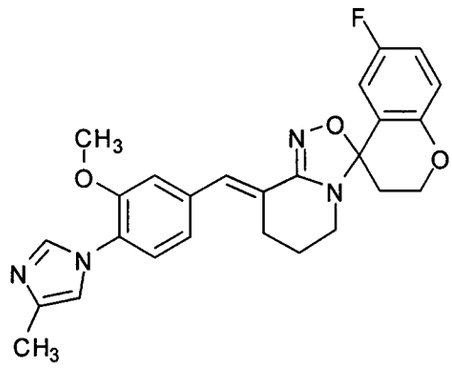
De esta manera, una forma de realización de esta invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



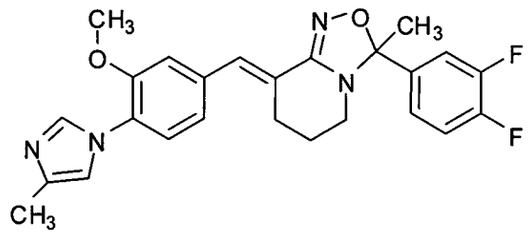
(8E)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-ALFA,ALFA-DIMETIL-3-(3,4,5-TRIFLUOROFENIL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL (ENANTIÓMERO A) ;



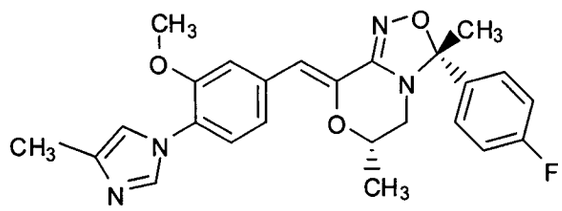
(-)-(8E)-3-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA (ENANTIÓMERO);



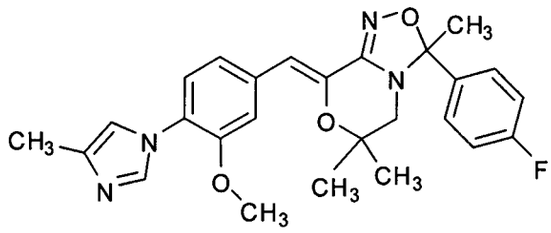
(+)-(8'E)-6-FLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHIDRO-8'-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]ESPIRO[4H-1-BENZOPIRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA] (ENANTIÓMERO);



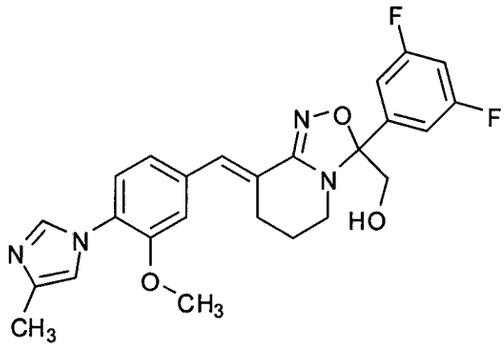
(8E)-3-(3,4-DIFLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA (ENANTIÓMERO A);



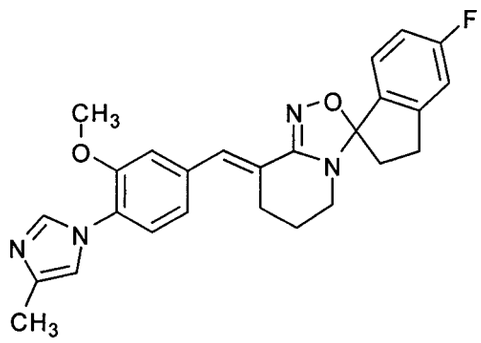
(8Z)-3(R)-(4-FLUOROFENIL)-5,6-DIHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3,6(S)-DIMETIL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINA;



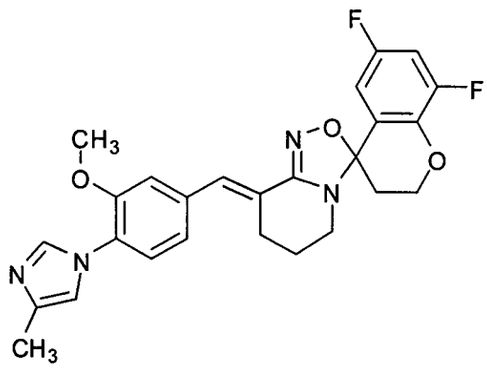
(8Z)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6-DIHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3,6,6-TRIMETIL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINA;



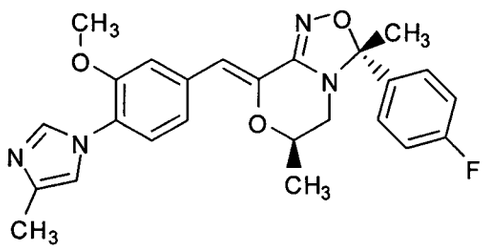
(8E)-3-(3,5-DIFLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL;



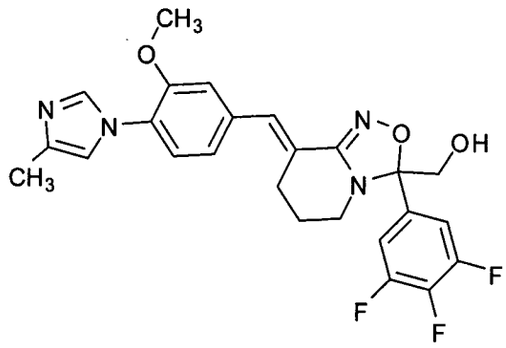
(+)-(8'E)-5-FLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHIDRO-8'-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]ESPIRO[1H-INDEN-1,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA];



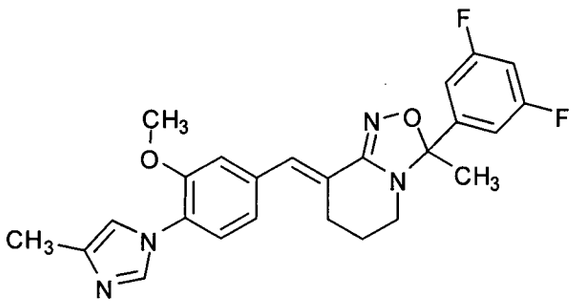
(8'E)-6,8-DIFLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHIDRO-8'-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]ESPIRO[4H-1-BENZOPIRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA] (ENANTIÓMERO A);



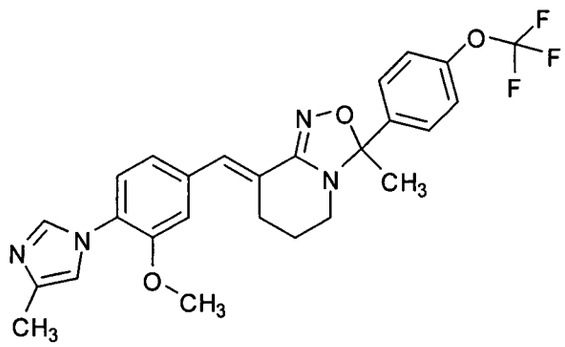
(8Z)-3(R)-(4-FLUOROFENIL)-5,6-DIHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3,6(R)-DIMETIL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINA;



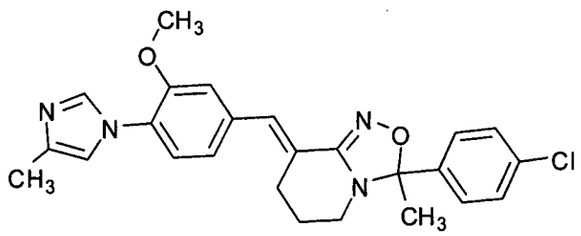
(8E)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-(3,4,5-TRIFLUOROFENIL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL (ENANTIÓMERO A);



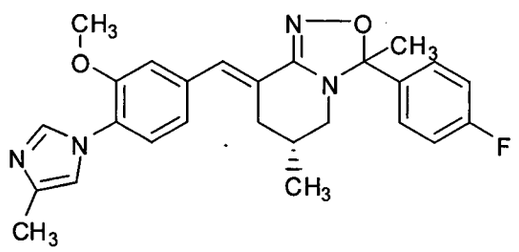
(8E)-3-(3,5-DIFLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA;



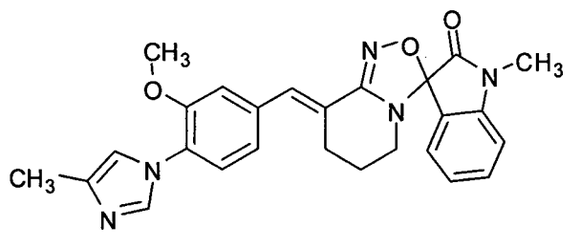
(-)-(8E)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3-[4-(TRIFLUOROMETOXI)FENIL]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA;



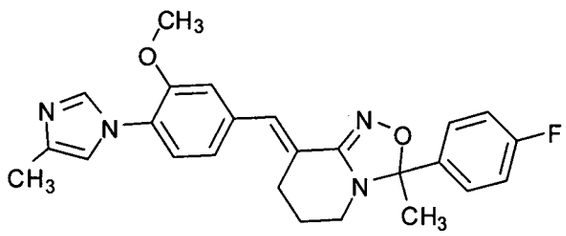
(8E)-3-(4-CLOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA;



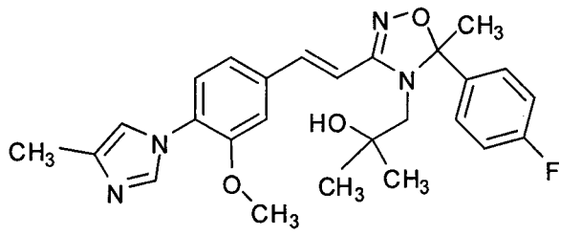
(8E)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3,6(R)-DIMETIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA (DIASTEREÓMERO INDIVIDUAL);



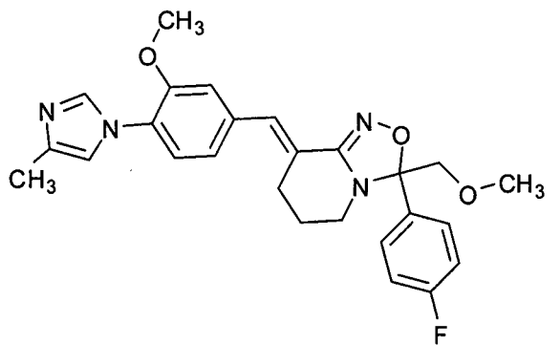
(-)-(8'E)-5',6',7',8'-TETRAHIDRO-8'-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-1-METILESPIRO[3H-INDOL-3,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN]-2(1H)-ONA (ENANTIÓMERO);



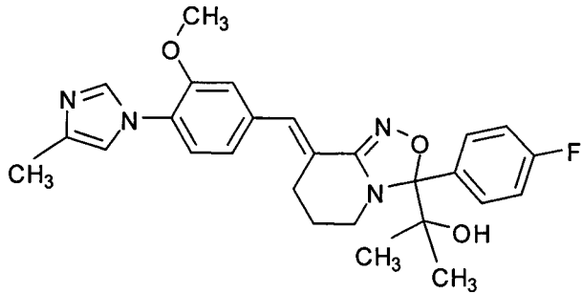
(8E)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA;



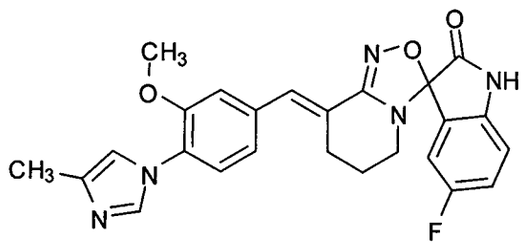
5-(4-FLUOROFENIL)-3-[(E)-2-[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]ETENIL]-ALFA,ALFA,5-TRIMETIL-1,2,4-OXADIAZOL-4(5H)-ETANOL;



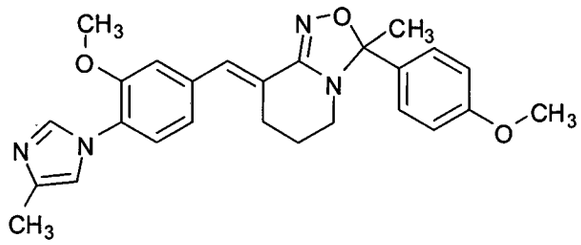
(8E)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-3-(METOXIMETIL)-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA;



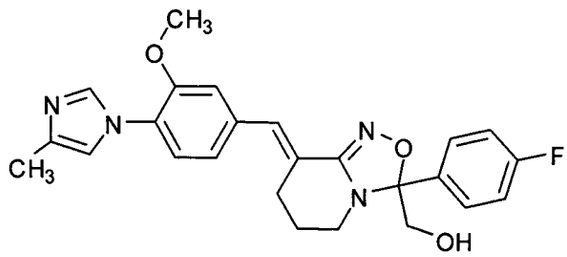
(8E)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-ALFA,ALFA-DIMETIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL (ENANTIÓMERO A);



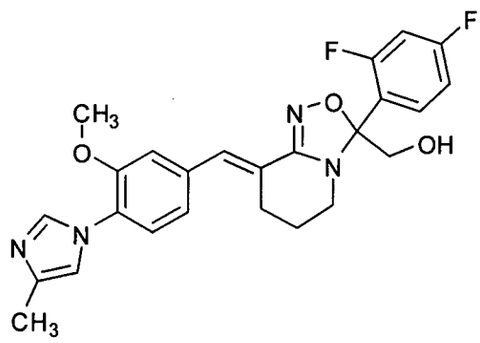
(-)-(8'E)-5-FLUORO-5',6',7',8'-TETRAHIDRO-8'-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]ESPIRO[3H-INDOL-3,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN]-2(1H)-ONA;



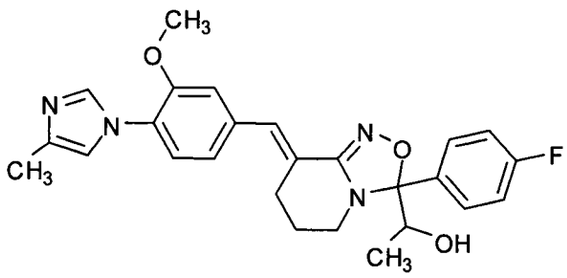
(8E)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-(4-METOXIFENIL)-3-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-A]PIRIDINA (ENANTIÓMERO B);



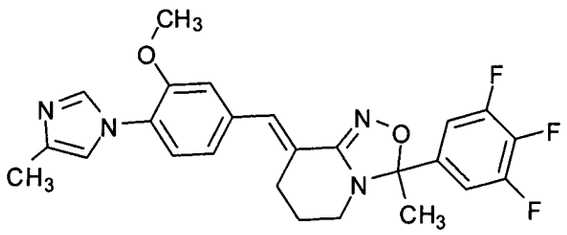
(8E)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL (ENANTIÓMERO A);



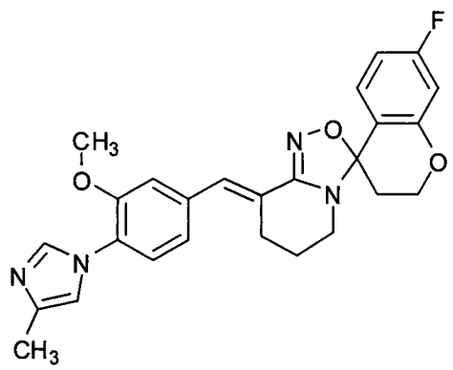
(8E)-3-(2,4-DIFLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL;



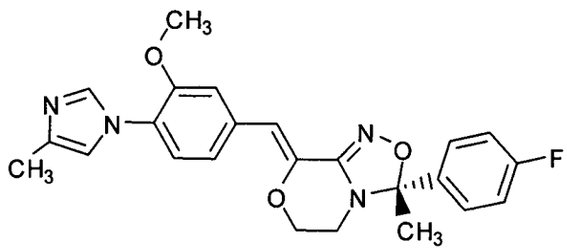
(8E)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-ALFA-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-3-METANOL (DIASTEREÓMERO 2);



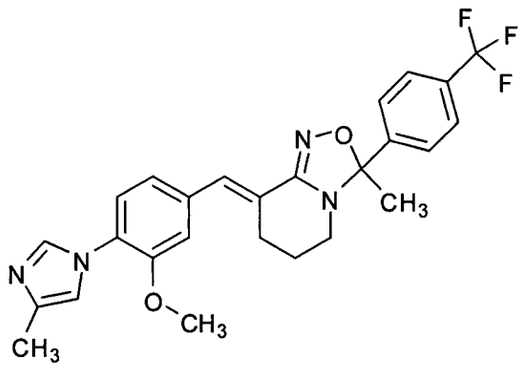
(8E)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3-(3,4,5-TRIFLUOROFENIL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA (ENANTIÓMERO A);



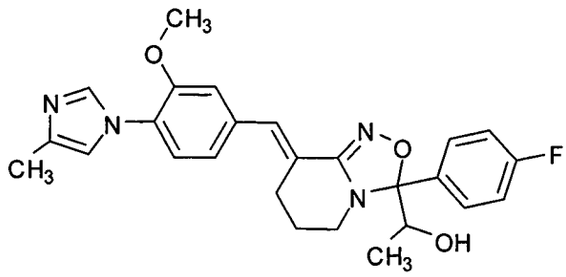
(+)-(8'E)-7-FLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHIDRO-8'-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]ESPIRO[4H-1-BENZOPIRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA];



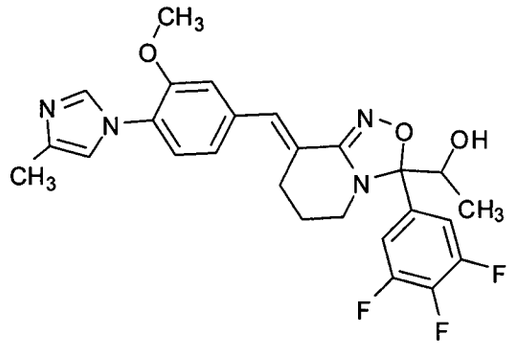
(8Z)-3(R)-(4-FLUOROFENIL)-5,6-DIHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINA;



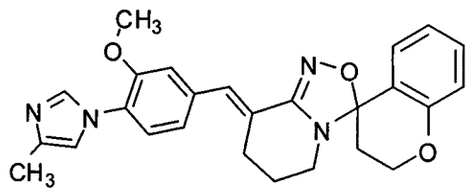
(8E)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3-[4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-A]PIRIDINA (ENANTIÓMERO B);



(8E)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-ALFA-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL (DIASTEREÓMERO 4);

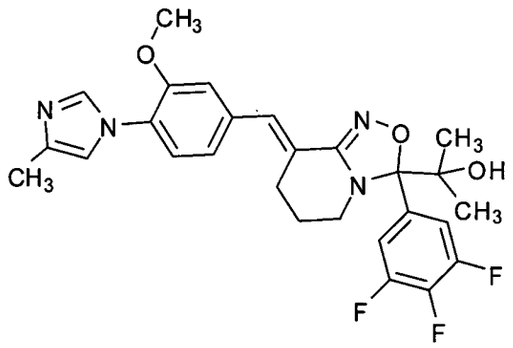


(8E)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-ALFA-METIL-3-(3,4,5-TRIFLUOROFENIL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL (DIASTEREÓMERO 2); y



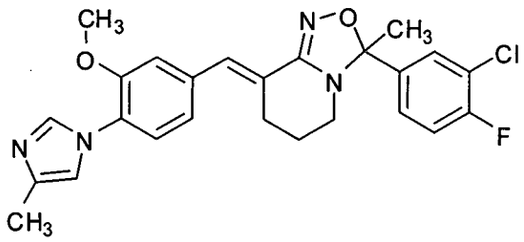
(+)-(8'E)-2,3,5',6',7',8'-HEXAHIDRO-8'-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]ESPIRO[4H-1-BENZOPIRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA] (ENANTIÓMERO B).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



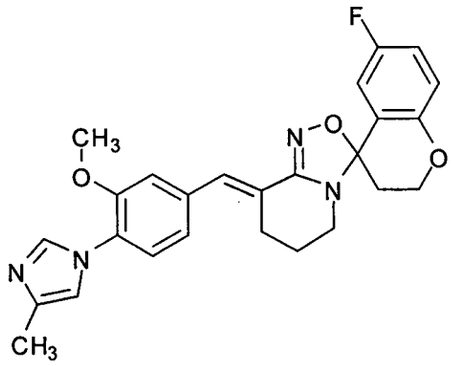
(8E)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-ALFA,ALFA-DIMETIL-3-(3,4,5-TRIFLUOROFENIL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL (ENANTIÓMERO A).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



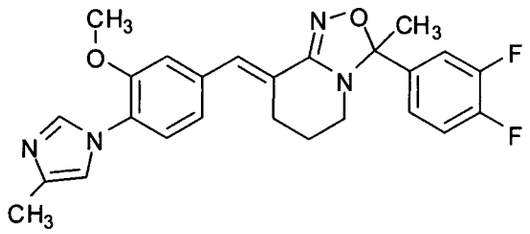
(-)-(8E)-3-(3-CLORO-4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA (ENANTIÓMERO).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



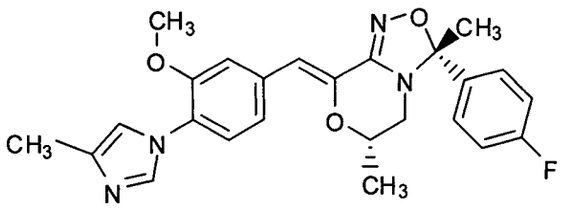
(+)-(8'E)-6-FLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHIDRO-8'-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]ESPIRO[4H-1-BENZOPIRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA] (ENANTIÓMERO).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



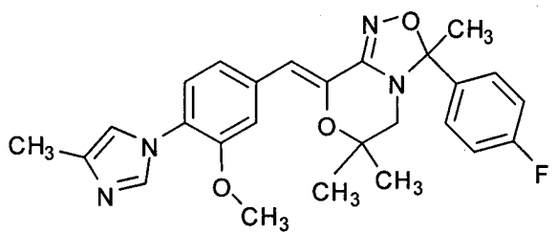
(8E)-3-(3,4-DIFLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA (ENANTIÓMERO A).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



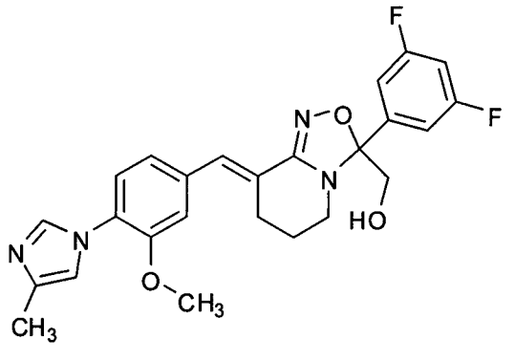
(8Z)-3(R)-(4-FLUOROFENIL)-5,6-DIHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3,6(S)-DIMETIL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINA.

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



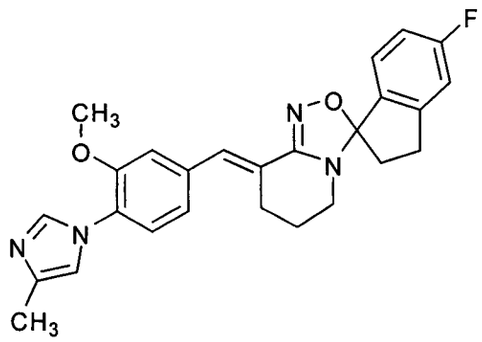
(8Z)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6-DIHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3,6,6-TRIMETIL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINA.

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



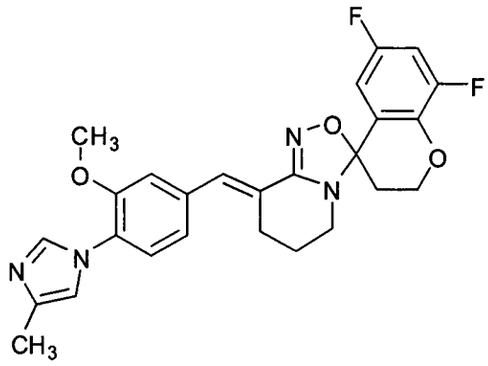
(8E)-3-(3,5-DIFLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL.

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



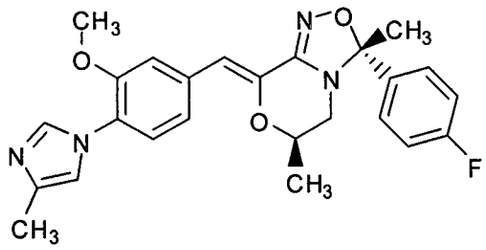
(+)-(8'E)-5-FLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHIDRO-8'-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]ESPIRO[1H-INDEN-1,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA].

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



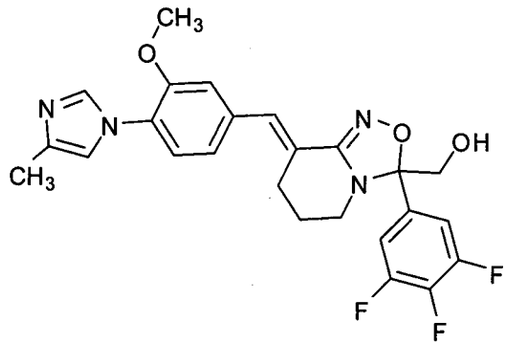
(8'E)-6,8-DIFLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHIDRO-8'-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]ESPIRO[4H-1-BENZOPIRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA] (ENANTIÓMERO A).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



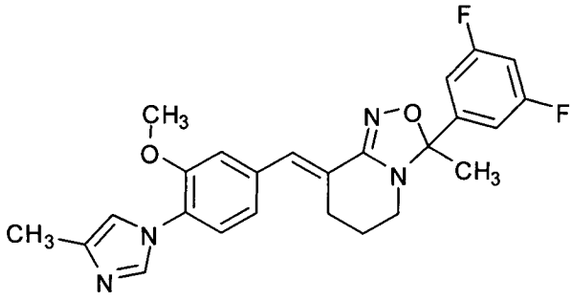
(8Z)-3(R)-(4-FLUOROFENIL)-5,6-DIHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3,6(R)-DIMETIL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINA.

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



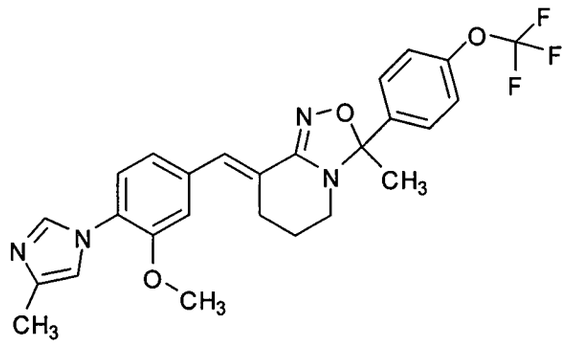
(8E)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-(3,4,5-TRIFLUOROFENIL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL (ENANTIÓMERO A).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



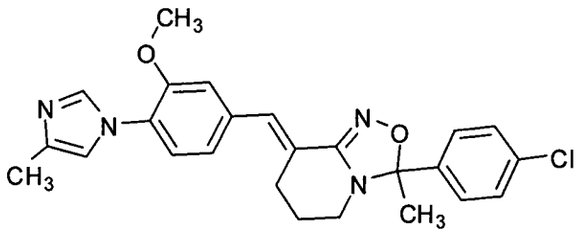
(8E)-3-(3,5-DIFLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA.

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



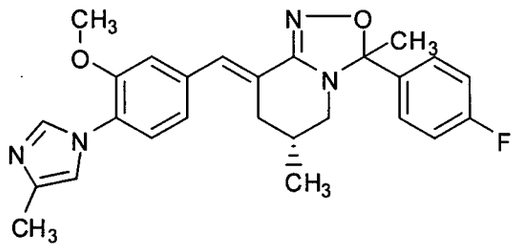
(-)-(8E)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3-[4-(TRIFLUOROMETOXI)FENIL]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA.

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



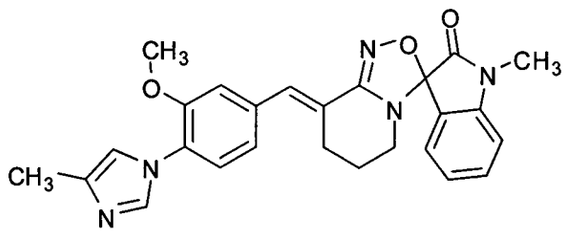
(8E)-3-(4-CLOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA.

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



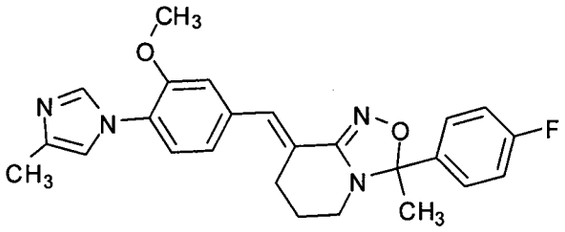
(8E)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3,6(R)-DIMETIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA (DIASTEREÓMERO INDIVIDUAL).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



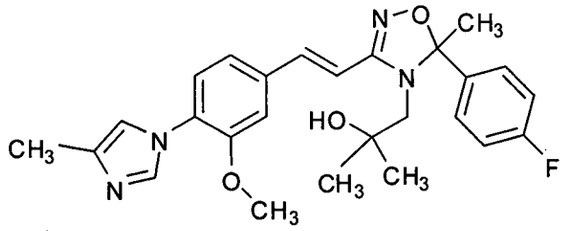
(-)-(8'E)-5',6',7',8'-TETRAHIDRO-8'-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-1-METILESPIRO[3H-INDOL-3,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN]-2(1H)-ONA (ENANTIÓMERO).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



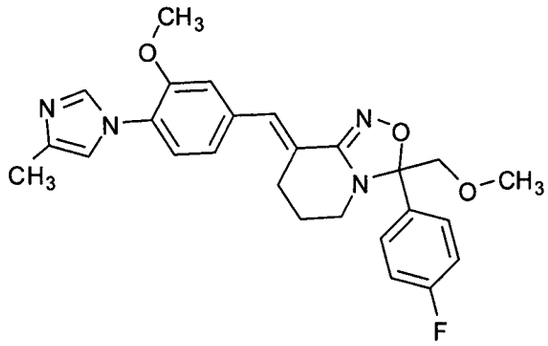
(8E)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA.

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



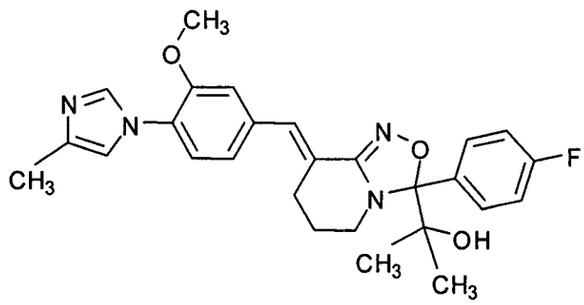
5-(4-FLUOROFENIL)-3-[(E)-2-[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]ETENIL]-ALFA,ALFA,5-TRIMETIL-1,2,4-OXADIAZOL-4(5H)-ETANOL.

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



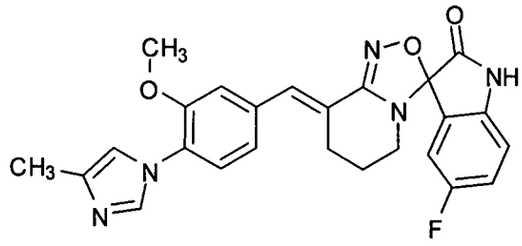
(8E)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-3-(METOXIMETIL)-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA.

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



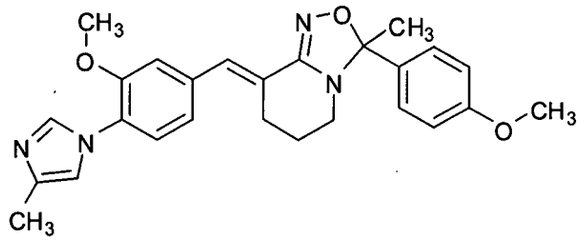
(8E)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-ALFA,ALFA-DIMETIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL (ENANTIÓMERO A).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



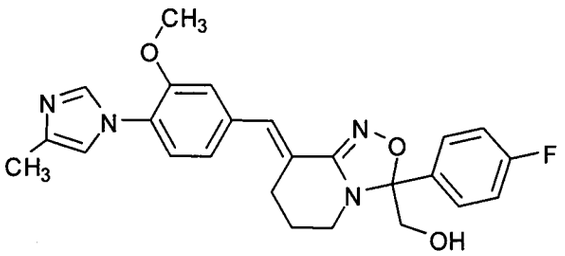
(-)-(8'E)-5-FLUORO-5',6',7',8'-TETRAHIDRO-8'-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]ESPIRO[3H-INDOL-3,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN]-2(1H)-ONA.

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



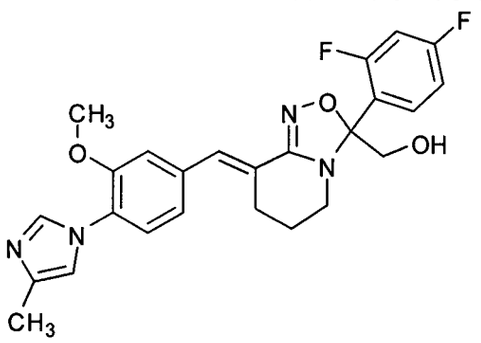
(8E)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-(4-METOXIFENIL)-3-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-A]PIRIDINA (ENANTIÓMERO B).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



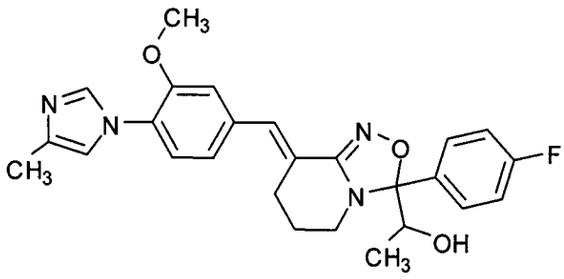
(8E)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL (ENANTIÓMERO A).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



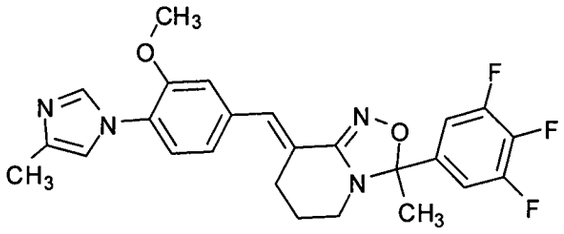
(8E)-3-(2,4-DIFLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL.

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



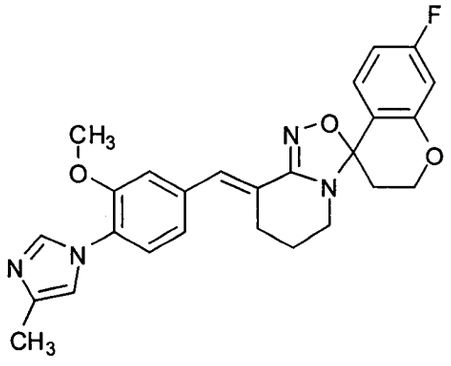
(8E)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-ALFA-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-A]PIRIDIN-3-METANOL (DIASTEREÓMERO 2).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



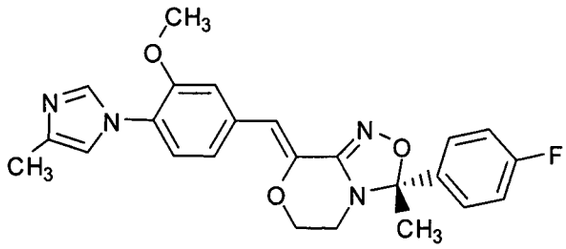
(8E)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3-(3,4,5-TRIFLUOROFENIL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA (ENANTIÓMERO A).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



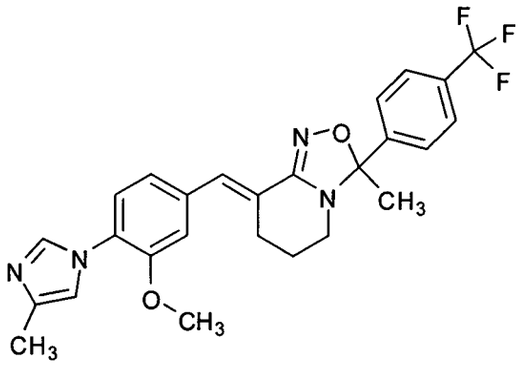
(+)-(8'E)-7-FLUORO-2,3,5',6',7',8'-HEXAHIDRO-8'-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]ESPIRO[4H-1-BENZOPIRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA].

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



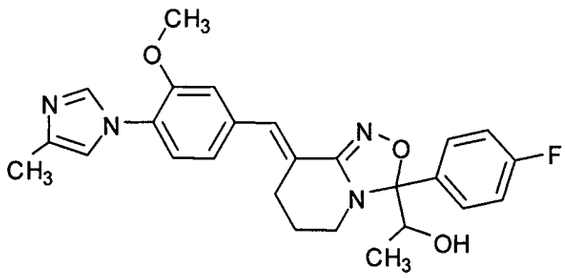
(8Z)-3(R)-(4-FLUOROFENIL)-5,6-DIHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3H,8H-[1,2,4]OXADIAZOLO[3,4-c][1,4]OXAZINA.

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



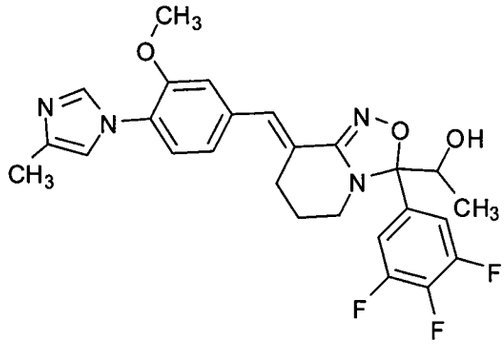
(8E)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-3-METIL-3-[4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-A]PIRIDINA (ENANTIÓMERO B)

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



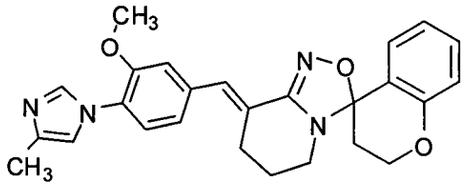
(8E)-3-(4-FLUOROFENIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-ALFA-METIL-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL (DIASTEREÓMERO 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



(8E)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-8-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]-ALFA-METIL-3-(3,4,5-TRIFLUOROFENIL)-3H-[1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDIN-3-METANOL (DIASTEREÓMERO 2).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



(+)-(8'E)-2,3,5',6',7',8'-HEXAHIDRO-8'-[[3-METOXI-4-(4-METIL-1H-IMIDAZOL-1-IL)FENIL]METILEN]ESPIRO[4H-1-BENZOPIRAN-4,3'-[3H][1,2,4]OXADIAZOLO[4,3-a]PIRIDINA] (ENANTIÓMERO B).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 1 (ver la Tabla 2).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 2 (ver la Tabla 2).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 3 (ver la Tabla 2).

De esta manera, otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 4 (ver la Tabla 2).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 5 (ver la Tabla 2).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 6 (ver la Tabla 2).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 7 (ver la Tabla 2).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 8 (ver la Tabla 2).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 9 (ver la Tabla 2).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 10 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 11 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 12 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 13 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 14 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 15 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 16 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 17 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 18 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 19 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 20 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 21 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 22 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 23 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 24 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 25 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 26 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 27 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 28 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 29 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 30 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 31 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 32 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 33 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 34 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 35 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 36 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 37 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 38 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 39 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 40 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 41 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 420 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 43 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 44 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 45 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 46 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 47 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 48 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 49 (ver la Tabla 3).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 50 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 51 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 52 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 53 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 54 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 55 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 56 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 57 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 58 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 59 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 60 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 61 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 62 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 63 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 64 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 65 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 66 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 67 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 68 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 69 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 70 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 71 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 72 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 73 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 74 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 75 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 76 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 77 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 78 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 79 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 80 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 81 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 82 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 83 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 84 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 85 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 86 (ver la Tabla 5).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 87 (ver la Tabla 5).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 88 (ver la Tabla 5).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 89 (ver la Tabla 5).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 90 (ver la Tabla 5).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 91 (ver la Tabla 5).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 92 (ver la Tabla 5).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 93 (ver la Tabla 5).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 94 (ver la Tabla 5).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 95 (ver la Tabla 5).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 96 (ver la Tabla 5).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 97 (ver la Tabla 6).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 98 (ver la Tabla 6).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 99 (ver la Tabla 6).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 100 (ver la Tabla 6).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 101 (ver la Tabla 7).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 102 (ver la Tabla 7).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 103 (ver la Tabla 8).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 104 (ver la Tabla 8).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 105 (ver la Tabla 8).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 106 (ver la Tabla 8).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 107 (ver la Tabla 9).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 108 (ver la Tabla 9).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 109 (ver la Tabla 9).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 110 (ver la Tabla 10).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 111 (ver la Tabla 10).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 112 (ver la Tabla 10).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 113 (ver la Tabla 10).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 114 (ver la Tabla 10).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 115 (ver la Tabla 10).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 116 (ver la Tabla 10).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 117 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 118 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 119 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 120 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 121 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 122 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 123 (ver la Tabla 4).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 124 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 125 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 126 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 127 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 128 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 129 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 130 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 131 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 132 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 133 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 134 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 135 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 136 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 137 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 138 (ver la Tabla 11).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 139 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 140 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 141 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 142 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 143 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 144 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 145 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 146 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 147 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 148 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 149 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 150 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 151 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 152 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 153 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 154 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 155 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 156 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 157 (ver la Tabla 12).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 158 (ver la Tabla 13).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 159 (ver la Tabla 13).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 160 (ver la Tabla 13).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 161 (ver la Tabla 13).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 162 (ver el Método M).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 163 (ver el Método N).

Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto 164 (ver el Método O).

Otras formas de realización de esta invención se refieren a sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las formas de realización anteriores referidas a cualquiera de los compuestos 1 a 164.

Otras formas de realización de esta invención se refieren a ésteres farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las formas de realización anteriores referidas a cualquiera de los compuestos 1 a 164.

Otras formas de realización de esta invención se refieren a solvatos de cualquiera de las formas de realización anteriores referidas a cualquiera de los compuestos 1 a 164.

Una forma de realización de esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula I.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un solvato de un compuesto de la fórmula I.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula I en forma aislada.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula I en forma pura.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula I en forma pura y aislada.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un éster farmacéuticamente aceptable de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un solvato de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I y una cantidad efectiva de uno o varios otros ingredientes farmacéuticamente activos (por ejemplo, uno) (por ejemplo, drogas) y un portador farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de los otros ingredientes farmacéuticamente activos incluyen, pero sin limitación, drogas seleccionadas del grupo que consiste en: (a) drogas útiles para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, (b) drogas útiles para inhibir la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), (c) drogas útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas y (d) drogas útiles para inhibir la gamma-secretasa.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I y una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de BACE y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I y una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, inhibidores de acetil- y/o butirilclolinesterasa) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser de utilidad como moduladores de la gamma-secretasa y pueden ser de utilidad en el tratamiento y la prevención de enfermedades tales como, por ejemplo, trastornos del sistema nervioso central tales como enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

De esta manera, otra forma de realización de esta invención se refiere a un método para modular (incluyendo inhibir, antagonizar y similares) gamma-secretasa que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método para modular (incluyendo inhibir, antagonizar y similares) la gamma-secretasa, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de una o varias enfermedades neurodegenerativas, que comprende la

administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de una o varias enfermedades neurodegenerativas, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de inhibición de la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de inhibición de la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee terapias combinadas para (1) modular la gamma-secretasa, o (2) tratar una o varias enfermedades neurodegenerativas, o (3) inhibir la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), o (4) tratar la enfermedad de Alzheimer. Las terapias combinadas se dirigen a métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, uno) de la fórmula I y la administración de una cantidad efectiva de uno o varios otros ingredientes activos (por ejemplo, drogas). Los compuestos de la fórmula I y las otras drogas se pueden administrar por separado (es decir, cada una está en su propia forma de dosificación separada), o los compuestos de la fórmula I se pueden combinar con otras drogas en la misma forma de dosificación.

De esta manera, otras formas de realización de esta invención se refieren a cualquiera de los métodos de tratamiento, o métodos de inhibición, descritos en la presente, en donde una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula I se usa en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios otros ingredientes farmacéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de BACE (inhibidores de beta-secretasa), antagonistas muscarínicos (por ejemplo, agonistas m_1 o antagonistas m_2), inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, inhibidores de acetil- y/o butirilclolinesterasa); inhibidores de gamma-secretasa; moduladores de gamma-secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroides; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos antiamiloides; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínica; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona de crecimiento;

antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de $GABA_A$; inhibidores de la agregación amiloide; inhibidores de glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad de alfa-secretasa; inhibidores de PDE-10 e inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimibe).

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, uno) (tal como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto)

de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios compuestos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de anticuerpos Aβ, inhibidores de gamma-secretasa e inhibidores de beta-secretasa.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de BACE.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de Exelon (rivastigmina).

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de Cognex (tacrina).

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de la tau-quinasa.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de inhibidores de la tau-quinasa (por ejemplo, inhibidor de GSK3beta, inhibidor de cdk5, inhibidor de ERK).

La presente invención también provee un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de una vacuna anti-Abeta (inmunización activa).

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios ligandos APP.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios agentes que regulan para arriba la enzima degradante de insulina y/o neprilisina.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios agentes reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina e inhibidor de la absorción del colesterol tal como Ezetimibe).

La presente invención también provee un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios fibratos (por ejemplo, clofibrato, clofibride, etofibrato, clofibrato de aluminio).

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios agonistas de LXR.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios mímicos de LRP.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas del receptor 5-HT6.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios agonistas del receptor nicotínico.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas del receptor H3.

La presente invención también provee un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de la histona desacetilasa.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de hsp90.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios agonistas del receptor muscarínico m1.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas del receptor 5-HT6 de mGluR1 o moduladores o agonistas alostéricos positivos de mGluR5.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas de mGluR2/3.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación

con una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas del receptor de prostaglandina EP2.

La presente invención también provee un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de PAI-1.

La presente invención también provee un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios agentes que pueden inducen eflujo de Abeta como gelsolina.

La presente invención también provee un método de tratamiento del síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento del síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento del síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de

donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento del síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, uno) (tal como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de alteración cognitiva leve, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de glaucoma, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de angiopatía amiloide cerebral, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de accidente cerebrovascular, que comprende la administración de una cantidad

efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de demencia, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de microgliosis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de inflamación cerebral, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee un método de tratamiento de pérdida de la función olfativa, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

La presente invención también provee combinaciones (es decir, composiciones farmacéuticas) que comprenden una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios compuestos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato

de donepezilo), inhibidores de anticuerpos Aβ, inhibidores de gamma-secretasa e inhibidores de beta-secretasa. Las composiciones farmacéuticas también comprenden un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee un kit que comprende, en recipientes separados, en un envase individual, composiciones farmacéuticas para usar en combinación, en donde un recipiente comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I en un portador farmacéuticamente aceptable y otro recipiente (es decir, un segundo recipiente) comprende una cantidad efectiva otro ingrediente farmacéuticamente activo (tal como se describió con anterioridad), siendo las cantidades combinadas del compuesto de la fórmula I y el otro ingrediente farmacéuticamente activo para: (a) tratar la enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), o (c) tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) modular la actividad de la gamma-secretasa.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un solvato de un compuesto de la fórmula (I), donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) en forma aislada, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) en forma pura, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) en forma pura y aislada, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de una sal farmacéuticamente aceptable de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un éster farmacéuticamente aceptable de

uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un solvato de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) y una cantidad efectiva de uno o varios otros ingredientes farmacéuticamente activos (por ejemplo, uno) (por ejemplo, drogas) y un portador farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de los otros ingredientes farmacéuticamente activos incluyen, pero sin limitación, drogas seleccionadas del grupo que consiste en: (a) drogas útiles para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, (b) drogas útiles para inhibir la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), (c) drogas útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas y (d) drogas útiles para inhibir la gamma-secretasa, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) y una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de BACE y un portador farmacéuticamente aceptable, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, inhibidores de acetil- y/o butirilclolinesterasa) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas muscarínicos (por ejemplo, agonistas m_1 o antagonistas m_2) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de Exelon (rivastigmina) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos

(por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de Cognex (tacrina) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de un inhibidor de la tau-quinasa y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de inhibidores de la tau-quinasa (por ejemplo, inhibidor de GSK3beta, inhibidor de cdk5, inhibidor de ERK) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de una vacuna anti-Abeta (inmunización activa) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios ligandos APP y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios agentes que regulan para arriba la enzima degradante de insulina y/o neprilisina y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios agentes reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina e inhibidor de la absorción del colesterol tal como Ezetimibe) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios fibratos (por ejemplo, clofibrato, clofibride, etofibrato, clofibrato de aluminio) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios agonistas de LXR y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y

una cantidad efectiva de uno o varios mímicos de LRP y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas del receptor 5-HT6 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios agonistas del receptor nicotínico y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas del receptor H3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de la histona desacetilasa y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y

una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de hsp90 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios agonistas del receptor muscarínico m1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas del receptor 5-HT6 de mGluR1 o moduladores o agonistas alostéricos positivos de mGluR5 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas de mGluR2/3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos

(por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas del receptor de prostaglandina EP2 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de PAI-1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y una cantidad efectiva de uno o varios agentes que pueden inducen eflujo de Abeta como gelsolina y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de las fórmulas (I) seleccionados del grupo que consiste en: II a X pueden ser de utilidad como moduladores de la gamma-secretasa y pueden ser de utilidad en el tratamiento y la prevención de enfermedades tales como, por ejemplo, trastornos del sistema nervioso central (tales como enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down) y el tratamiento de alteración cognitiva leve, glaucoma, angiopatía amiloide cerebral, accidente cerebrovascular, demencia, microgliosis, inflamación cerebral y pérdida de la función olfativa.

De esta manera, otra forma de realización de esta invención se refiere a un método para modular (incluyendo inhibir, antagonizar y similares) gamma-secretasa que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) a un paciente que necesita de dicho tratamiento,

donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método para modular (incluyendo inhibir, antagonizar y similares) la gamma-secretasa, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula (I) a un paciente que necesita de dicho tratamiento, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de una o varias enfermedades neurodegenerativas, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) a un paciente que necesita de dicho tratamiento, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de una o varias enfermedades neurodegenerativas, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula (I) a un paciente que necesita de dicho tratamiento, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de inhibición de la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos (por ejemplo, un

compuesto) de la fórmula (I) a un paciente que necesita de dicho tratamiento, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de inhibición de la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula (I) a un paciente que necesita de dicho tratamiento, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) a un paciente que necesita de dicho tratamiento, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula (I) a un paciente que necesita de dicho tratamiento, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de alteración cognitiva leve, glaucoma, angiopatía amiloide cerebral, accidente cerebrovascular, demencia, microgliosis, inflamación cerebral, o pérdida de la función olfativa, que comprende la administración de una cantidad efectiva

(es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) a un paciente que necesita de dicho tratamiento, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de alteración cognitiva leve, glaucoma, angiopatía amiloide cerebral, accidente cerebrovascular, demencia, microgliosis, inflamación cerebral, o pérdida de la función olfativa, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula (I) a un paciente que necesita de dicho tratamiento, donde dicho compuesto de la fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en: II a X.

La presente invención también provee terapias combinadas para (1) modular la gamma-secretasa, o (2) tratar una o varias enfermedades neurodegenerativas, o (3) inhibir la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), o (4) tratar la enfermedad de Alzheimer. Las terapias combinadas se dirigen a métodos que comprenden la administración de uno o varios compuestos (por ejemplo, uno) de la fórmula (I) y la administración de uno o varios otros ingredientes activos farmacéuticos (por ejemplo, uno) (por ejemplo, drogas). Los compuestos de la fórmula (I) y las otras drogas se pueden administrar por separado (es decir, cada una está en su propia forma de dosificación separada), o los compuestos de la fórmula (I) se pueden combinar con otras drogas en la misma forma de dosificación.

De esta manera, otras formas de realización de esta invención se refieren a cualquiera de los métodos de tratamiento, o métodos de inhibición, descritos en la

presente, en donde los compuestos de la fórmula (I) se usan en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios otros ingredientes farmacéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de BACE (inhibidores de beta-secretasa); antagonistas muscarínicos (por ejemplo, agonistas m_1 o antagonistas m_2); inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, inhibidores de acetil- y/o butirilclolinesterasa); inhibidores de gamma-secretasa; moduladores de gamma-secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroides; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos antiamiloides; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínica; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona de crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABAA; inhibidores de la agregación amiloide; inhibidores de glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad de la alfa-secretasa; inhibidores de PDE-10; Exelon (rivastigmina); Cognex (tacrina); inhibidores de la tau-quinasa (por ejemplo, inhibidores de GSK3beta, inhibidores de cdk5 o inhibidores de ERK); vacuna anti-Abeta; ligandos APP; agentes que regulan para arriba la insulina; agentes reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina); inhibidores de la absorción del colesterol (como Ezetimibe); fibratos (tales como, por ejemplo, clofibrato, clofibride, etofibrato y clofibrato de aluminio); agonistas de LXR; mímicos de LRP; agonistas del receptor nicotínico; antagonistas del receptor H3; inhibidores de la histona desacetilasa; inhibidores de hsp90; agonistas del receptor muscarínico m1; antagonistas del receptor 5-HT6; mGluR1; mGluR5; moduladores o agonistas alostéricos positivos;

antagonistas de mGluR2/3; agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación; antagonistas del receptor de prostaglandina EP2; inhibidores de PAI-1; y agentes que pueden inducen eflujo de Abeta como gelsolina.

La presente invención también provee terapias combinadas para (1) modular la gamma-secretasa, o (2) tratar una o varias enfermedades neurodegenerativas, o (3) inhibir la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), o (4) tratar la enfermedad de Alzheimer. Las terapias combinadas se dirigen a métodos que comprenden la administración de uno o varios compuestos (por ejemplo, uno) de la fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en: II a X y la administración de uno o varios otros ingredientes activos farmacéuticos (por ejemplo, uno) (por ejemplo, drogas). Los compuestos de la fórmula II a X y las otras drogas se pueden administrar por separado (es decir, cada una está en su propia forma de dosificación separada), o los compuestos de la fórmula II a X se pueden combinar con otras drogas en la misma forma de dosificación.

De esta manera, otras formas de realización de esta invención se refieren a cualquiera de los métodos de tratamiento, o métodos de inhibición, descritos en la presente, en donde los compuestos de la fórmula (I), seleccionados del grupo que consiste en: II a X se usan en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios otros ingredientes farmacéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de BACE (inhibidores de beta-secretasa), antagonistas muscarínicos (por ejemplo, agonistas m_1 o antagonistas m_2), inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, inhibidores de acetil- y/o butirilclolinesterasa); inhibidores de gamma-secretasa; moduladores de gamma-secretasa; inhibidores

de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroides; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos antiamiloides; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínica; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona de crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABAA; inhibidores de la agregación amiloide; inhibidores de glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad de la alfa-secretasa; inhibidores de PDE-10; Exelon (rivastigmina); Cognex (tacrina); inhibidores de la tau-quinasa (por ejemplo, inhibidores de GSK3beta, inhibidores de cdk5, o inhibidores de ERK); vacuna anti-Abeta; ligandos APP; agentes que regulan para arriba la insulina agentes reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina); inhibidores de la absorción del colesterol (como Ezetimibe); fibratos (tales como, por ejemplo, clofibrato, clofibride, etofibrato y clofibrato de aluminio); agonistas de LXR; mímicos de LRP; agonistas del receptor nicotínico; antagonistas del receptor H3; inhibidores de la histona desacetilasa; inhibidores de hsp90; agonistas del receptor muscarínico m1; antagonistas del receptor 5-HT6; mGluR1; mGluR5; moduladores o agonistas alostéricos positivos; antagonistas de mGluR2/3; agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación; antagonistas del receptor de prostaglandina EP2; inhibidores de PAI-1; y agentes que pueden inducen eflujo de Abeta como gelsolina.

Otras formas de realización de esta invención se refieren a cualquiera de los métodos de tratamiento, o métodos de inhibición, descritos en la presente, en donde los compuestos de la fórmula (I), seleccionados del grupo que consiste en:

II a X se usan en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios otros ingredientes farmacéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de BACE (inhibidores de beta-secretasa), antagonistas muscarínicos (por ejemplo, agonistas m_1 o antagonistas m_2), inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, inhibidores de acetil- y/o butirilclolinesterasa); inhibidores de gamma-secretasa; moduladores de gamma-secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroides; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos antiamiloides; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínica; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona de crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de $GABA_A$; inhibidores de la agregación amiloide; inhibidores de glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad de la alfa-secretasa; inhibidores de PDE-10; y inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, ezetimibe).

Otras formas de realización de esta invención se refieren a cualquiera de los métodos de tratamiento, o métodos de inhibición, descritos en la presente, en donde los compuestos de la fórmula (I), seleccionados del grupo que consiste en: II a X se usan en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios otros ingredientes farmacéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en: Exelon (rivastigmina); Cognex (tacrina); inhibidores de la tau-quinasa (por ejemplo, inhibidores de GSK3beta, inhibidores de cdk5, o inhibidores de ERK); vacuna anti-Abeta; ligandos APP; agentes que regulan para arriba la insulina agentes reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina,

simvastatina); inhibidores de la absorción del colesterol (como Ezetimibe); fibratos (tales como, por ejemplo, clofibrato, clofibride, etofibrato y clofibrato de aluminio); agonistas de LXR; mímicos de LRP; agonistas del receptor nicotínico; antagonistas del receptor H3; inhibidores de la histona desacetilasa; inhibidores de hsp90; agonistas del receptor muscarínico m1; antagonistas del receptor 5-HT6; mGluR1; mGluR5; moduladores o agonistas alostéricos positivos; antagonistas de mGluR2/3; agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación; antagonistas del receptor de prostaglandina EP2; inhibidores de PAI-1; y agentes que pueden inducen eflujo de Abeta como gelsolina.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en: II a X, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en: II a X, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, uno) (tal como, por ejemplo, clorhidrato

de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en: en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de anticuerpos Aβ, inhibidores de gamma-secretasa e inhibidores de beta-secretasa.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en: II a X, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios inhibidores de BACE.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en: II a X y el compuesto del Ejemplo 1, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios inhibidores de BACE.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento del síndrome de Down, que comprende la administración de una

cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en: II a X a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento del síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en: II a X, a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento del síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en: II a X, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a un método de tratamiento del síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto de la fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en: II a X, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios inhibidores de colinesterasa (por ejemplo, uno) (tal como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona,

es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra forma de realización de esta invención se refiere a combinaciones (es decir, composiciones farmacéuticas) que comprenden una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en: en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o varios compuestos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), inhibidores de anticuerpos Aβ, inhibidores de gamma-secretasa e inhibidores de beta-secretasa. Las composiciones farmacéuticas también comprenden un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee un kit que comprende, en recipientes separados, en un envase individual, composiciones farmacéuticas para usar en combinación, en donde un recipiente comprende una cantidad efectiva de uno o varios compuestos (por ejemplo, un compuesto) de la fórmula (I) (por ejemplo, compuestos seleccionados del grupo que consiste en: II a X en un portador farmacéuticamente aceptable y otro recipiente (es decir, un segundo recipiente) comprende una cantidad efectiva otro ingrediente farmacéuticamente activo (tal como se describió con anterioridad), las cantidades combinadas de los compuestos de la fórmula (I) y el otro ingrediente farmacéuticamente activo que es efectivo para: (a) tratar la enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor

del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), o (c) tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) modular la actividad de la gamma-secretasa.

La presente invención también provee un kit que comprende, en recipientes separados, en un envase individual, composiciones farmacéuticas para usar en combinación, en donde un recipiente comprende una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de las fórmulas (I) (por ejemplo los compuestos seleccionados del grupo que consiste en: II a X) en un portador farmacéuticamente aceptable y otro recipiente (es decir, un segundo recipiente) comprende una cantidad efectiva otro ingrediente farmacéuticamente activo (tal como se describió con anterioridad), las cantidades combinadas del compuesto de las fórmulas (I) y el otro ingrediente farmacéuticamente activo que es efectivo para: (a) tratar la enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico (por ejemplo, el cerebro), o (c) tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) modular la actividad de la gamma-secretasa.

Otras formas de realización de esta invención se refieren a cualquiera de los métodos de tratamiento anteriores, composiciones farmacéuticas o kits en donde el compuesto de la fórmula I es cualquiera de los compuestos 1 a 164.

Otras formas de realización de esta invención se refieren a cualquiera de los métodos de tratamiento anteriores, composiciones farmacéuticas o kits en donde el compuesto de la fórmula I es cualquiera de los compuestos en la Tabla 14.

Los ejemplos de inhibidores de colinesterasa son tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, piridostigmina y neostigmina, prefiriendo tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina.

Los ejemplos de agonistas m_1 se conocen en el arte. Los ejemplos de antagonistas m_2 también se conocen en el arte; en particular, los antagonistas m_2 se describen en las patentes US 5.883.096; 6.037.352; 5.889.006; 6.043.255; 5.952.349; 5.935.958; 6.066.636; 5.977.138; 6.294.554; 6.043.255; y 6.458.812; y en el documento WO 03/031412, todos los cuales se incorporan en la presente por referencia.

Los ejemplos de inhibidores de BACE incluyen aquellos descritos en: documento US2005/0119227 publicado el 02/06/2005 (ver también el documento WO2005/016876 publicado el 24/02/2005), documento US2005/0043290 publicado el 24/02/2005 (ver también el documento WO2005/014540 publicado el 17/02/2005), documento WO2005/058311 publicado el 30/06/2005 (ver también el documento US2007/0072852 publicado el 29/03/2007), documento US2006/0111370 publicado el 25/05/2006 (ver también el documento WO2006/065277 publicado el 22/06/2006), solicitud US N.º de serie 11/710582 presentada el 22/02/2007, documento US2006/0040994 publicado el 23/02/2006 (ver también el documento WO2006/014762 publicado el 09/02/2006), documento WO2006/014944 publicado el 09/02/2006 (ver también el documento US2006/0040948 publicado el 02/23/2006), documento WO2006/138266 publicado el 28/12/2006 (ver también el documento US2007/0010667 publicado el 11/01/2007), documento WO2006/138265 publicado el 29/12/2006, documento WO2006/138230 publicado el 28/12/2006, WO2006/138195 publicado el 28/12/2006 (ver también el documento US2006/0281729 publicado el

14/12/2006), documento WO2006/138264 publicado el 28/12/2006 (ver también el documento US2007/0060575 publicado el 03/15/2007), documento WO2006/138192 publicado el 28/12/2006 (ver también el documento US2006/0281730 publicado el 14/12/2006), documento WO2006/138217 publicado el 28/12/2006 (ver también el documento US2006/0287294 publicado el 21/12/2006), documento US2007/0099898 publicado el 03/05/200 (ver también el documento WO2007/050721 publicado el 05/03/2007), documento WO2007/053506 publicado el 10/05/2007 (ver también el documento US2007/0099875 publicado el 03/05/2007), solicitud US N.º de serie 11/759336 presentada el 07/06/2007, solicitud US N.º de serie 60/874362 presenta el 12/12/2006 y solicitud US N.º de serie 60/874419 presenta el 12/12/2006, cuyas descripciones se incorporan en la presente por referencia.

Tal como se usó con anterioridad y a lo largo de toda la descripción, se puede entender que los siguientes términos, salvo que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

"TBAF" significa fluoruro de tetrabutilamonio

"Al menos uno" significa uno o más que uno, por ejemplo, 1, 2 ó 3, o en otro ejemplo, 1 ó 2, o en otro ejemplo, 1.

"Uno o varios" con referencia al uso de los compuestos de esta invención significa que se usa uno o más que un compuesto, por ejemplo, 1, 2 ó 3, o en otro ejemplo, 1 ó 2, o en otro ejemplo 1.

"Paciente" incluye tanto humanos como animales.

"Mamífero" significa humanos y otros animales mamíferos.

Se observa que los carbonos de la fórmula I y otras fórmulas en la presente se pueden reemplazar por 1 a 3 átomos de silicio, siempre que se cumplan todos los requerimientos de valencias.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo de mayor preferencia contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o varios grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificado. "Alquilo" puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxi, alcoxi, alquiltio, amino, oxima (por ejemplo, =N-OH), -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -$N(alquilo)_2$, -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, carboxi y –C(O)O-alquilo. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo apropiados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y con mayor

preferencia, aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o varios grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificado. "Alquenilo" puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alquilo. arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi y –S(alquilo). Los ejemplos no limitativos de grupos alquenilo apropiados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

"Alquileno" significa un grupo difuncional obtenido por remoción de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo que se definió con anterioridad. Los ejemplos no limitativos de alquileno incluyen metileno, etileno y propileno.

"Alquinilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y con mayor preferencia, aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o varios grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos no limitativos de grupos alquinilo apropiados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo.

"Alquinilo" puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

"Arilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos aromáticos que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, con preferencia de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en la presente. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo apropiados incluyen fenilo y naftilo.

"Heteroarilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos aromáticos que comprende aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos del anillo, con preferencia de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos del anillo, en donde uno o varios de los átomos del anillo es un elemento distinto del carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos del anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en la presente. El prefijo aza, oxa o tia delante del nombre de la raíz de heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente en forma de un átomo de anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado en el correspondiente N-óxido. "Heteroarilo" también puede incluye un heteroarilo tal como se definió con anterioridad fusionado con un arilo tal como se definió con

anterioridad. Los ejemplos no limitativos de heteroarilos apropiados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. El término "heteroarilo" también se refiere a restos de heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares.

"Aralquilo" o "arilalquilo" significa un grupo aril-alquilo en el que el arilo y alquilo son como se describieron previamente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos aralquilo apropiados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace con el resto principal es a través del alquilo.

"Alquilarilo" significa un grupo alquil-arilo en el que el alquilo y arilo son como se describieron previamente. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. El ejemplo no limitativo de un grupo alquilarilo apropiado es tolilo. El enlace con el resto principal es a través del arilo.

"Carbocíclico" significa un sistema de anillos mono- o multicíclicos no aromáticos saturados o insaturados que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, con preferencia de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos carbocíclicos incluyen anillos cicloalquilo y anillos cicloalquenilo tal como se define más abajo. De esta

manera, los ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen anillos bicíclicos tales como, por ejemplo, norbornilo, adamantilo, norbornenilo y



biciclo[3.3.1]nonano.

Los anillos carbocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o varios seleccionados, de modo independiente, "sustituyentes del sistema de anillos" tal como se define más abajo.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillos mono- o multicíclicos no aromáticos que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, con preferencia de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos del anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son tal como se definieron con anterioridad. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos monocíclicos apropiados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos multicíclicos apropiados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

"Cicloalquilalquilo" significa un resto de cicloalquilo tal como se definió con anterioridad unido a través de un resto de alquilo (definido con anterioridad) con un núcleo principal. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilalquilos apropiados incluyen ciclohexilmetilo, adamantilmetilo y similares.

"Cicloalquenilo" (o "carbociclenilo") significa un sistema de anillos mono- o multicíclicos no aromáticos que comprenden de aproximadamente 3 a

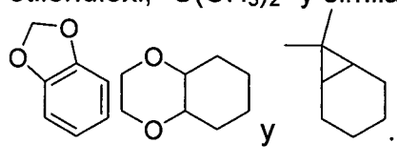
aproximadamente 10 átomos de carbono, con preferencia de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los anillos cicloalquenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos del anillo. El cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son tal como se definieron con anterioridad. Los ejemplos no limitativos de cicloalquenilos monocíclicos apropiados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohepta-1,3-dienilo y similares. El ejemplo no limitativo de un cicloalquenilo multicíclico apropiados es norbornilenilo.

"Cicloalquenilalquilo" significa un resto de cicloalquenilo tal como se definió con anterioridad unido a través de un resto de alquilo (definido con anterioridad) con un núcleo principal. Los ejemplos no limitativos de cicloalquenilalquilos apropiados incluyen ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo y similares.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo. "Halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Sustituyente del sistema de anillos" significa un sustituyente unido a un sistema de anillos aromáticos o no aromáticos que reemplaza, por ejemplo, un hidrógeno disponible en el sistema de anillos. Los sustituyentes del sistema de anillos pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, alquilheteroarilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroílo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio,

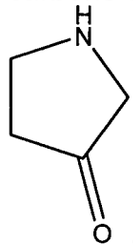
heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, -O-C(O)-alquilo, -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-cicloalquilo, -C(=N-CN)-NH_2, -C(=NH)-NH_2, -C(=NH)-NH(alquilo), oxima (por ejemplo, =N-OH), Y_1Y_2N-, Y_1Y_2N-alquilo, $Y_1Y_2NC(O)$-, $Y_1Y_2NSO_2$- y -$SO_2NY_1Y_2$, en donde Y_1 e Y_2 pueden ser iguales o diferentes y están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo y aralquilo. "El sustituyente del sistema de anillos" también puede ser un resto individual que reemplaza simultáneamente dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema de anillos. Los ejemplos de tal resto son metilendioxi, etilendioxi, -$C(CH_3)_2$- y similares que forman restos tales como, por ejemplo:



"Heteroarilalquilo" significa un resto de heteroarilo tal como se definió con anterioridad unido a través de un resto de alquilo (definido con anterioridad) con un núcleo principal. Los ejemplos no limitativos de heteroarilos apropiados incluyen 2-piridinilmetilo, quinolinilmetilo y similares.

"Heterociclilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos saturados no aromáticos que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos del anillo, con preferencia de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos del anillo, en donde uno o varios de los átomos en el sistema de anillos es un elemento distinto del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes, presentes en el sistema de anillos. Los heterociclilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos del anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz de heterociclilo significa que al menos un átomo de

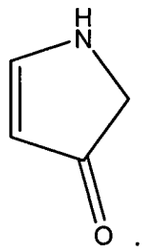
nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo de anillo. Todo –NH en un anillo heterociclilo puede existir protegido tales como, por ejemplo, como un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos), y similares; estas protecciones también se consideran parte de esta invención. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son como se definen en la presente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado en el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitativos de anillos heterociclilo monocíclicos apropiados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona y similares. "Heterociclilo" también puede ser un resto individual (por ejemplo, carbonilo) que reemplaza simultáneamente dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono en un sistema de anillos. El ejemplo de tal resto es pirrolidona:



"Heterociclilalquilo" significa un resto de heterociclilo tal como se definió con anterioridad unido a través de un resto de alquilo (definido con anterioridad) con un núcleo principal. Los ejemplos no limitativos de heterociclilalquilos apropiados incluyen piperidinilmetilo, piperazinilmetilo y similares.

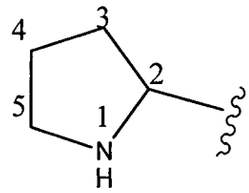
"Heterociclenilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos no aromáticos que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos del anillo, con preferencia de aproximadamente 5 a aproximadamente 10

átomos del anillo, en donde uno o varios de los átomos en el sistema de anillos es un elemento distinto del carbono, por ejemplo átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes, presentes en el sistema de anillos. Los anillos heterociclenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos del anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz de heterociclenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como un átomo del anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes del sistema de anillos, en donde "sustituyente del sistema de anillos" es tal como se definió con anterioridad. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede estar opcionalmente oxidado en el correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitativos de grupos heterociclenilo apropiados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2-dihidropiridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrotiazolilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptenilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo y similares. "Heterociclenilo" también puede ser un resto individual (por ejemplo, carbonilo) que reemplaza simultáneamente a dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono en un sistema de anillos. El ejemplo de tal resto es pirrolidinona:



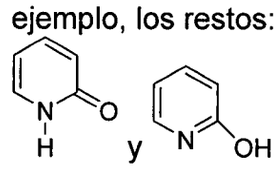
"Heterociclenilalquilo" significa un resto de heterociclenilo tal como se definió con anterioridad unido a través de un resto de alquilo (definido con anterioridad) con un núcleo principal.

Se debe notar que en sistemas de anillos que contienen heteroátomos de esta invención, no hay grupos hidroxilo en átomos de carbono adyacentes a un N, O o S, así como tampoco hay grupos N o S en un carbono adyacente a otro heteroátomo. De esta manera, por ejemplo, en el anillo:



no hay -OH unido directamente a carbonos marcados con 2 y 5.

También se debe notar que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



se consideran equivalentes en ciertas formas de realización de esta invención.

"Alquinilalquilo" significa un grupo alquinil-alquilo en el que el alquinilo y el alquilo son como se describieron previamente. Los alquinilalquilos preferidos contienen un grupo alquinilo inferior y un grupo alquilo inferior. El enlace con el resto principal es a través del alquilo. Los ejemplos no limitativos de grupos alquinilalquilo apropiados incluyen propargilmetilo.

"Heteroaralquilo" significa un grupo heteroaril-alquilo, en el que el heteroarilo y el alquilo son como se describieron previamente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos aralquilo apropiados incluyen piridilmetilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con el resto principal es a través del alquilo.

"Hidroxialquilo" significa un grupo HO-alquilo en el que el alquil es como se definió con anterioridad. Los hidroxialquilos preferidos contienen alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos hidroxialquilo apropiados incluyen hidroximatilo y 2-hidroxietilo.

"Acilo" significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)- o cicloalquil-C(O)-, en donde los diversos grupos son como se describieron previamente. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos acilo apropiados incluyen formilo, acetilo y propanoílo.

"Aroílo" significa un grupo aril-C(O)- en el que el grupo arilo es como se describió con anterioridad. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo. Los ejemplos no limitativos de grupos apropiados incluyen benzoílo y 1-naftoílo.

"Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en donde el grupo alquilo es como se describió con anterioridad. Los ejemplos no limitativos de grupos alcoxi apropiados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace con el resto principal es a través del oxígeno del éter.

"Ariloxi" significa un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se describió con anterioridad. Los ejemplos no limitativos de grupos ariloxi

apropiados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace con el resto principal es a través del oxígeno del éter.

"Aralquiloxi" significa un grupo aralquil-O- en el que el grupo aralquilo es como se describió con anterioridad. Los ejemplos no limitativos de grupos aralquiloxi apropiados incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenmetoxi. El enlace con el resto principal es a través del oxígeno del éter.

"Alquiltio" significa un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es como se describió con anterioridad. Los ejemplos no limitativos de grupos alquiltio apropiados incluyen metiltio y etiltio. El enlace con el resto principal es a través del azufre.

"Ariltio" significa un grupo aril-S- en el que el grupo arilo es como se describió con anterioridad. Los ejemplos no limitativos de grupos ariltio apropiados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace con el resto principal es a través del azufre.

"Aralquiltio" significa un grupo aralquil-S- en el que el grupo aralquilo es como se describió con anterioridad. El ejemplo no limitativo de un grupo aralquiltio apropiado es benciltio. El enlace con el resto principal es a través del azufre.

"Alcoxicarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO-. Los ejemplos no limitativos de grupos alcoxicarbonilo apropiados incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo.

"Ariloxicarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)-. Los ejemplos no limitativos de grupos ariloxicarbonilo apropiados incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo.

"Aralcoxicarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(O)-. El ejemplo no limitativo de un grupo aralcoxicarbonilo apropiado es benciloxicarbonilo. El enlace con el resto principal es a través del carbonilo.

"Alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-$S(O_2)$-. Los grupos preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con el resto principal es a través del sulfonilo.

"Arilsulfonilo" significa un grupo aril-$S(O_2)$-. El enlace con el resto principal es a través del sulfonilo.

El término "sustituido" significa que uno o varios hidrógenos del átomo designado están reemplazados con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes no esté excedida y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo son permisibles si dichas combinaciones producen compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil, a partir de una mezcla y formulación de reacción en un agente terapéutico eficaz.

El término "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

El término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de ser aislado de un proceso de síntesis (por ejemplo de una mezcla de reacción), o fuente natural o una combinación de estos. De esta manera, el término purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto después de ser obtenido de un proceso o procesos de purificación descriptos en la presente o bien conocidos por los profesionales expertos (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), en una pureza suficiente para ser caracterizable por

técnicas analíticas estándares descriptas en la presente o bien conocidas por los profesionales expertos.

Cabe indicar que se asume que cualquier carbono, así como también un heteroátomo con valencias insatisfechas del texto, esquemas, ejemplos y Tablas de la presente memoria tiene un número de átomo(s) de hidrógeno suficiente para satisfacer las valencias.

Cuando un grupo funcional de un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en una forma modificada para impedir reacciones secundarias en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por los expertos en el arte además de por referencia en los manuales de texto estándares tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R^2, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en fórmula I, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada una de las otras apariciones.

Como se usa en la presente, el término "composición" abarca un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que provenga, en forma directa o indirecta, de una combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

También se contemplan en la presente memoria las prodrogas y solventes de los compuestos de la invención. Una descripción de prodrogas se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de A.C.S. Simposium Series y en *Bioreversible Carriers in Drug Design,* (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon

Press. El término "prodroga" significa un compuesto (por ej., aun precursor del fármaco) que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de fórmula I o una sal, hidrato o solvato del compuesto aceptables para uso farmacéutico. La transformación puede producirse por varios mecanismos (por ejemplo, por proceso metabólicos o químicos), tales como, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. Una descripción del uso de prodrogas se proporciona en T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de fórmula I o una sal, hidrato o solvato del compuesto aceptables para uso farmacéutico contiene un grupo funcional ácido carboxílico, una prodroga puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo (C_1–C_8), alcanoiloximetilo (C_2-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino(C_1-C_2) alquilo (C_2-C_3) (tales como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_1-C_2), N,N-dialquilcarbamoil (C_1-C_2)-alquilo (C_1-C_2) y piperidina, pirrolidina o morfolinalquilo (C_2-C_3), y similares.

De modo similar, si un compuesto de fórmula I contiene un grupo funcional alcohol, una prodroga se puede formar por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo (C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C_1-C_6))etilo, alcoxicarboniloximetilo (C_1-C_6), N-alcoxi(C_1-C_6)carbonilaminometilo, succinoílo, alcanoílo (C_1-C_6), □-aminoalcanilo (C_1-C_4), arilacilo y □-aminoacilo, o □-aminoacil-□-aminoacilo, donde cada grupo □-aminoacilo está seleccionado, de modo independiente, de L-aminoácidos naturales, $P(O)(OH)_2$, -P(O)(O-alquilo (C_1-C_6))$_2$ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato) y similares.

Si un compuesto de fórmula I incorpora un grupo funcional amino, una prodroga se puede formar por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo amino con un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo donde R y R' son cada uno de modo independiente alquilo (C_1-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_7), bencilo, o R-carbonilo es un □-aminoacilo natural o □-aminoacilo natural, —C(OH)C(O)OY^1 en donde Y^1 es H, alquilo (C_1-C_6)alquilo o bencilo, —C(OY^2)Y^3 en donde Y^2 es alquilo (C_1-C_4) e Y^3 es alquilo (C_1-C_6), carboxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_4) o mono-N— o di-N,N-alquilaminoalquilo (C_1-C_6), —C(Y^4)Y^5 en donde Y^4 es H o metilo e Y^5 es mono-N— o di-N,N-alquilaminomorfolino (C_1-C_6), piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo y similares.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir como formas no solvatadas así también como solvatadas con solventes aceptables para uso farmacéutico tales como agua, etanol y similares y se considera que la invención abarca a las formas solvatadas y no solvatadas. "Solvato" significa una asociación

física de un compuesto de esta invención con uno o varias moléculas de solvente. Esta asociación física incluye grados variados de enlaces iónicos y covalentes, que incluyen los enlaces hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo cuando uno o varias moléculas de solvente se incorporan en la retícula del cristal del sólido cristalino. "Solvato" abarca los solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en donde la molécula del solvente es H_2O.

Uno o más compuestos de la invención opcionalmente se pueden convertir en un solvato. La preparación de solvatos se generalmente conocida. De esta manera, por ejemplo, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describen la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo además de agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares se describen en E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitativo incluye la disolución del compuestos de la invención en cantidades deseadas del solvente deseado (orgánico o agua o mezclas de estos) a una temperatura mayor que la ambiente y enfriamiento de la solución a una tasa suficiente para formar cristales que luego se aíslan por métodos estándares. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo, espectroscopia I. R., muestra la presencia del solvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

"Cantidad efectiva" con referencia a la cantidad de un compuesto de la fórmula I, u otro fármaco, usado en una composición farmacéutica, método de tratamiento o kit, significa una cantidad terapéuticamente efectiva.

"Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" significa describir una cantidad de un compuesto o una composición de la presente invención efectiva para inhibir las enfermedades mencionadas anteriormente y de este modo, inhibir las enfermedades mencionadas anteriormente y de este modo, producir el efecto terapéutica, mejorador, inhibitorio o preventivo deseado.

Los compuestos de la fórmula I pueden formar sales que están dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de fórmula I en la presente memoria se entiende que incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique de otro modo. El término "sal(es)", como se emplea en la presente, indica sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, además de sales básicas formadas con bases inorgánicas y/o orgánicas. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación, una piridina o imidazol y un resto ácido, tal como, pero sin limitación un ácido carboxílico, puede formar zwitteriones ("sales internas") y estos están incluidos en el término "sal(es)" usado en la presente. Se prefieren las sales aceptables para uso farmacéutico (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), si bien otras sales también son útiles. Las sales de los compuestos de la fórmula I se pueden formar, por ejemplo, por la reacción de un compuesto de fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso seguido por la liofilización.

Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, naftalensulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos,

propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Adicionalmente, los ácidos que en general se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se describen, por ejemplo, en. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wilei-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio de red). Estas descripciones están incorporadas en la presente como referencia.

Los ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilaminas, t-butilaminas y sales como aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo) dialquilsulfatos (por ejemplo sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas estas sales ácidas y sales básicas se consideran sales aceptables para uso farmacéutico dentro del alcance de la invención y todas las sales ácidas

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN

09-126001

3/3

y básicas se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Los ésteres aceptables para uso farmacéutico de los presentes compuestos incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por la esterificación de los grupo hidroxi en los que el resto no carbonilo de la porción de ácido carboxílico del grupo éster se selecciona de una cadena de alquilo lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4} o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato también se pueden esterificar, por ejemplo, con un alcohol C_{1-20} o uno de sus derivados reactivos o con un 2,3-diacil (C_{6-24}) glicerol.

Los compuestos de fórmula I y sus sales, solvatos, ésteres y prodrogas, pueden existir en sus formas tautoméricas (por ejemplo, como amida, enol, ceto o imino éter). Todas estas formas tautoméricas están contempladas en la presente como parte de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I pueden contener centros asimétricos o quirales, y en consecuencia, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se considera que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula I además de sus mezclas, que incluyen mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y de posición. Por ejemplo, si un compuesto de fórmula I incorpora

un doble enlace o un anillo fusionado, tanto las formas cis como trans, además de las mezclas están abarcadas en el alcance de la invención.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos por los expertos en el arte, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionadas. Los enantiómeros se pueden separar por la conversión de una mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por la reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y conversión (por ejemplo, hidrólisis) de los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de fórmula I pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros también se pueden separar por el uso de una columna de HPLC quiral.

También es posible que los compuestos de fórmula I puedan existir en formas tautomérica diferentes y todas estas formas están incluidas en el alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas cetoenol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (que incluyen a los de las sales, solvatos, ésteres y prodrogas de los compuestos además de las sales, solvatos y ésteres de los prodrogas), tales como los que pueden existir debido al carbono asimétrico de varios sustituyentes, que incluyen las formas enantioméricas (que pueden existir aun en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, formas atropisoméricas y diastereoméricas están contemplados en el alcance de

esta invención, como los isómeros de posición (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de fórmula I incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, ambas formas cis y trans, además de las mezclas están incluidas en el alcance de la invención. Además, por ejemplo, todas las formas cetoenol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención, por ejemplo, pueden estar sustancialmente libres de otros isómeros, o se pueden mezclar, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros u otros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener configuración S o R definida por las Recomendaciones de *IUPAC* 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "prodroga" y similares, se considera que se aplican igualmente a la sal, solvato, éster y prodroga de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros de posición, racematos o prodrogas de los compuestos de la invención.

La presente invención también abarca compuestos de la presente invención marcados con isótopos que son idénticos a los mencionados en la presente, pero en el caso que uno o varios átomos sean reemplazados por un átomo que tenga un número de masa atómica o número másico diferente del número de masa atómica o número másico hallado usualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrogena, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente.

Ciertos compuestos de fórmula I marcados con isótopos (por ejemplo, los marcados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución en tejido del

compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritiados (es decir, ^{3}H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos debido a su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, vida media in vivo aumentada o reducción de los requerimientos de dosis) y en consecuencia, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula I marcados con isótopos generalmente se pueden preparar por los siguientes procedimientos análogos a los descriptos en los Esquemas y/o en los siguientes Ejemplos de la presente memoria, por la sustitución de un reactivo apropiado marcado con isótopos por un reactivo no marcado con isótopos.

Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula I y de las sales, solvatos, ésteres y prodrogas de los compuestos de fórmula I, están incluidos en la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener propiedades farmacológicas; en particular, los compuestos de fórmula I pueden ser moduladores de gamma secretasa (que incluyen inhibidores, antagonistas y similares).

Más específicamente, los compuestos de fórmula I pueden ser de utilidad en el tratamiento de una variedad de trastornos del sistema nervioso central que incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentaria, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar y similares.

Otro aspecto de esta invención es un método de tratamiento de un

mamífero (*por ejemplo*, ser humano) que padece una enfermedad o trastorno del sistema nervioso central por la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula I, o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables, éster o prodroga de dicho compuesto al mamífero.

Una dosis preferida es aproximadamente 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de fórmula I. Una dosis especialmente preferida es aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en combinación (administrados juntos o secuencialmente) con uno o varios de los agentes adicionales enumerados anteriormente.

Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en combinación (administrados juntos o secuencialmente) con uno o varios compuestos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de anticuerpos Aβ, inhibidores de gamma-secretasa e inhibidores de beta-secretasa.

Si se formulan en una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosis descriptas en la presente y los otros agentes farmacéuticamente activos en sus rangos de dosis.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención incluye combinaciones que comprenden una cantidad de al menos un compuesto de fórmula I, o una de sus sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables y una cantidad de uno o varios de los agentes adicionales enumerados anteriormente en donde las cantidades de los compuestos/tratamientos producen el efecto deseado.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención se pueden confirmar por numerosos ensayos farmacológicos. Ciertos ensayos se ejemplifican posteriormente en este documento.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprende al menos un compuesto de fórmula I, o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables, éster o prodroga de dicho compuesto y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descriptos por esta invención, los portadores inertes, aceptables para uso farmacéutico pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, píldoras y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de componente activo. Los vehículos sólidos adecuados son conocidos en el arte, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, píldoras y cápsulas se pueden usar como formas de dosis sólidas adecuadas para la administración oral. Los ejemplos de vehículos aceptables para uso farmacéutico y métodos de fabricación para diversas composiciones se pueden hallar en A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences,* 18th Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo se puede mencionar soluciones de agua o agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para las soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo nitrógeno.

También se incluyen las preparaciones sólidas que están destinadas a convertirse, inmediatamente antes de usar, en preparaciones en forma líquida para la administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y se pueden incluir en un parche transdérmico del tipo matriz o reservorio, que son convencionales en el arte para este propósito.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar en forma subcutánea.

Con preferencia, el compuesto se administra por vía oral.

Con preferencia, la preparación farmacéutica es una forma de dosis unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en unidades de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad efectiva para obtener el propósito deseado.

La cantidad de compuesto activo de una dosis unitaria de preparación puede variar o ajustarse de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, con preferencia, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, con más preferencia de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, de acuerdo con una aplicación particular.

La dosis real empleada puede variar de acuerdo con los requerimientos del paciente y la gravedad de la enfermedad tratada. La determinación del régimen de dosis apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia del arte. Para mayor comodidad, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día, según se necesite.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o sus sales aceptables para uso farmacéutico se regularán de acuerdo con el criterio del médico asistente considerando factores tales como edad, condición y tamaño del paciente además de la gravedad de los síntomas tratados. Un típico esquema de dosis diaria recomendado para la administración oral puede variar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, con preferencia 1 mg/día a 200 mg/día, en dos o cuatro dosis divididas.

Otro aspecto de esta invención es un kit que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula I, o una de sus sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aún otro aspecto de esta invención es un kit que comprende una cantidad de al menos un compuesto de fórmula I, o una de sus sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto y una cantidad de al menos un agente adicional enumerado anteriormente, en donde las cantidades de los dos o más componentes producen el efecto terapéutico deseado.

La invención descrita en la presente está ejemplificada por las siguientes preparaciones y ejemplos que no se deben interpretar como una limitación al alcance de la descripción. Las vías mecanísticas alternativas y las estructuras análogas serán evidentes para los expertos en el arte. Los reactivos y las

condiciones de reacción se pueden modificar de acuerdo con el conocimiento de los especialistas en el arte.

Cuando se presentan los datos de RMN, los espectros ^1H se obtuvieron en un Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H), Varian Gemini-300 (300 MHz) o XL-400 (400 MHz) y se informan como ppm campo abajo de Me_4Si con número de protones, multiplicidades y constantes de acoplamiento en Hertz indicadas entre paréntesis. Cuando se presentan datos de LC/MS, los análisis se realizaron en un espectrómetro de masa Applied Biosystems API-100 y columna Shimadzu SCL-10A LC: Altech platino C_{18}, 3 micrones, 33 mm x 7 mm ID; flujo de gradiente: 0 min – 10% de CH_3CN, 5 min – 95% de CH_3CN, 7 min – 95% de CH_3CN, 7,5 min – 10% de CH_3CN, 9 min – detención. Se da el ion principal observado.

Los siguientes solventes y reactivos se pueden mencionar con sus abreviaturas entre paréntesis:

cromatografía en capa fina: TLC

diclorometano: CH_2Cl_2

acetato de etilo: AcOEt o EtOAc

metanol: MeOH

trifluoroacetato: TFA

trietilamina: Et_3N o TEA

butoxicarbonilo: n-Boc o Boc

espectroscopia por resonancia magnética nuclear: RMN

espectrometría de masa - cromatografía líquida: LCMS

espectrometría de masa de alta resolución: HRMS

mililitros: mL

milimoles: mmol

microlitros: µl

gramos: g

miligramos: mg

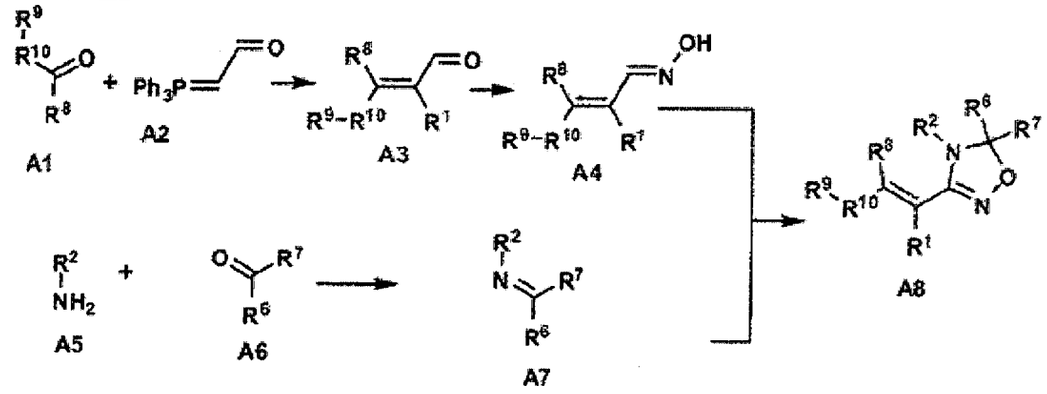
temperatura ambiente o ta (ambiente): aproximadamente 25 ºC.

N-bromosuccinimida: NBS

N-clorosuccinimida: NCS

EJEMPLOS

Método A



Método A, Etapa 1

El siguiente método se adaptó para la síntesis de oxadiazolina (Tsuge, Otohiko; Kanemasa, Shuji; Suga, Hiroyuki; Nakagawa, Norihiko. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* (1987), 60(7), 2463-73).

El compuesto **A1** (R^8 = H, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metilimidazol-1-ilo), 3 g) y **A2** (4,2 g) en 135 ml de THF anhidro se calentó a 100 ºC en un tubo sellado bajo nitrógeno durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se cromatografió usando una columna de gel de sílice eluida con EtOAc / hexano para dar 2,7 g de **A3** (R^1 = H, R^8 = H, R^{10} = 3-OMefenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo)).

Método A, Etapa 2

A3 (R^1 = H, R^8 = H, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo), 2.7 g) y acetato de potasio (1,4 g) en 120 mL de MeOH se enfrió hasta 0 ºC antes de añadir clorhidrato de hidroxilamina (1 g). La mezcla de reacción se agitó durante 90 min antes de evaporar el solvente. El residuo se dividió en EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El crudo se purificó en columna C_18 en fase inversa para dar 1 g de **A4** (R^1 = H, R^8 = H, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo)).

MS (M+1): 258.

Método A, Etapa 3

Una mezcla de **A5** (R^2 = 3-MeO-propilo, 3 mL) y **A6** (R^6 = Me, R^7 = p-F-fenilo, 1,2 mL) en un tubo sellado se calentó a 50 ºC con 2 g de tamices moleculares 4Å bajo nitrógeno durante 3 h y a temperatura ambiente durante 72

h. La sustancia volátil se eliminó para dar **A7** (R^2 = 3-MeO-propilo, R^6 = Me, R^7 = p-F-fenilo) en forma de un aceite que se usó para la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Método A, Etapa 4

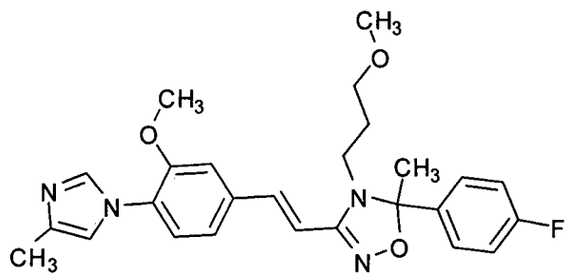
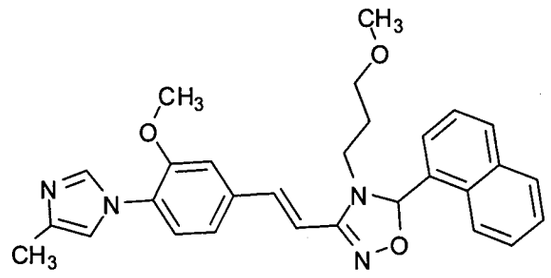
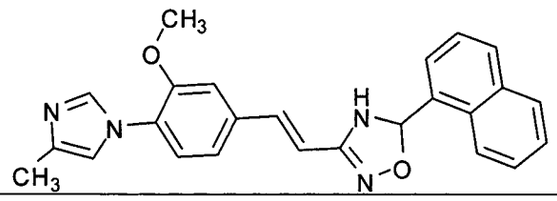
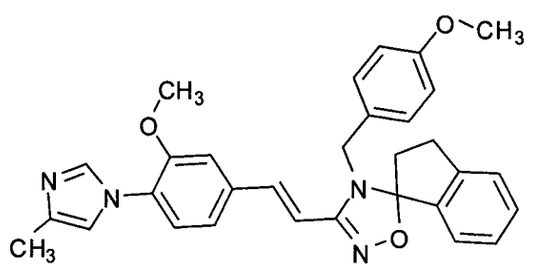
Una mezcla de **A4** (R^1 = H, R^8 = H, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo), 100 mg), N-clorosuccinimida (51,9 mg) y piridina (8 uL) en 1,2 mL de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 10 min seguido de la adición de **A7** (R^2 = 3-OMepropilo, R^6 = Me, R^7 = p-F-fenilo) y TEA (0,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de diluir con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por una columna en fase inversa eluida con MeCN / agua con 0,1% de ácido fórmico para dar el producto **A8** (R^1 = H, R^2 = 3-OMepropilo, R^6 = Me, R^7 = p-F-fenilo, R^8 = H, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo).

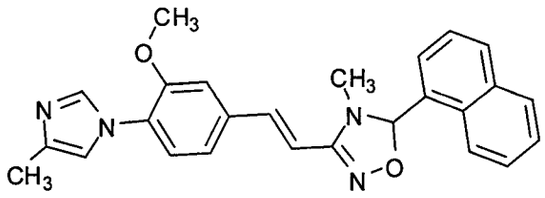
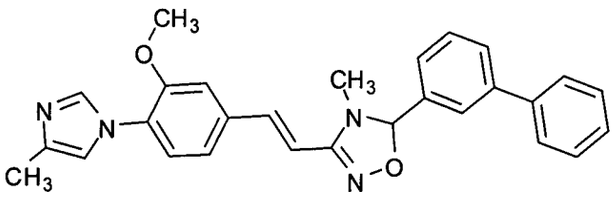
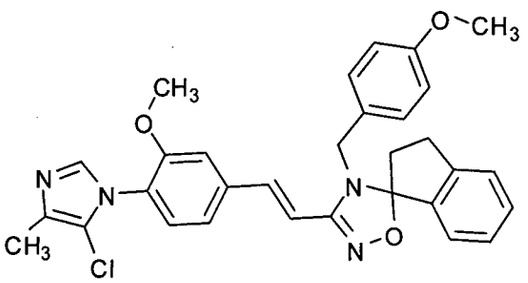
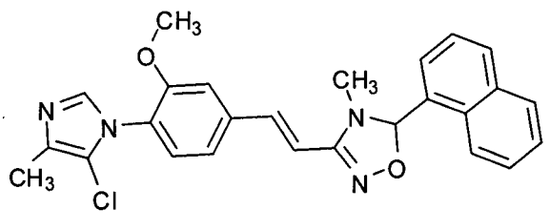
^{1}H RMN (CDCl3, ppm): 7,96 (br, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,48-7,44 (d, 1H), 7,27-7,5 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,09-7,05 (t, 1H), 6,96 (br, 1H), 6,57-6,53 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,29-3,14 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,55 (br, 2H). MS (ES-LCMS, M+1) 465.

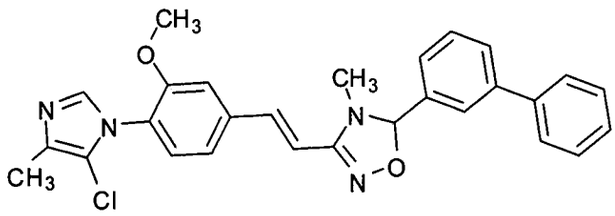
Los compuestos en la Tabla 2 se sintetizaron usando métodos similares al del Método A.

Tabla 2

Compuesto	Estructura	Masa

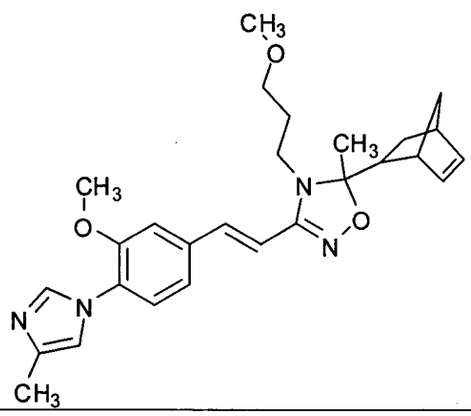
N.º		obs.
1		465,3
2		483,3
3		411,2
4		507,3

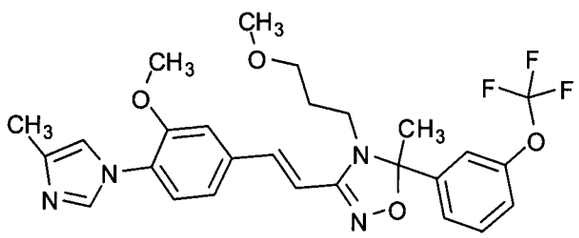
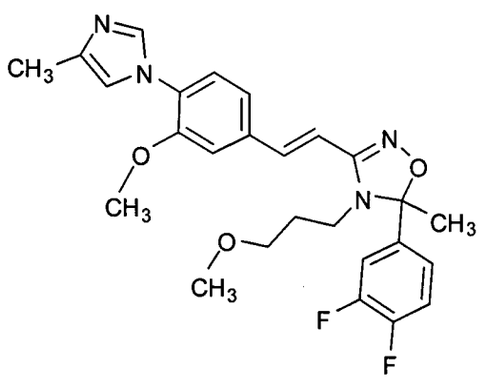
5		425,2
6		451,2
7		541,3
8		459,3

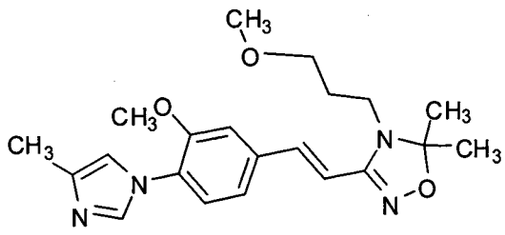
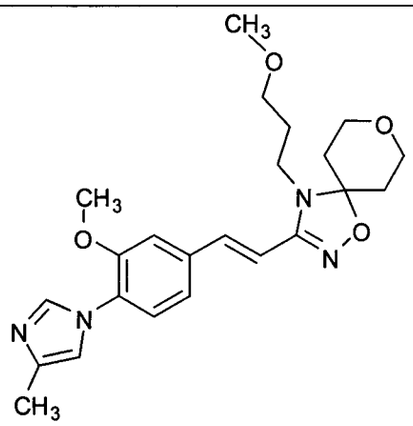
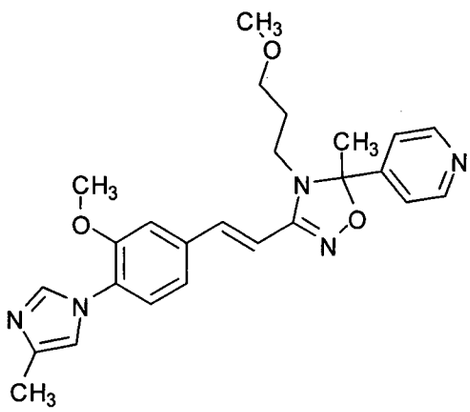
9		485,3

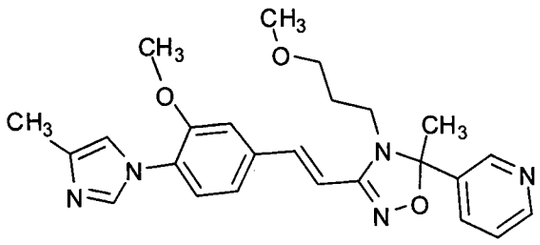
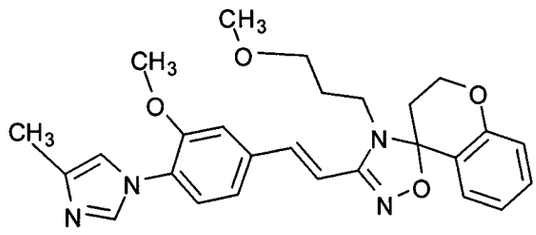
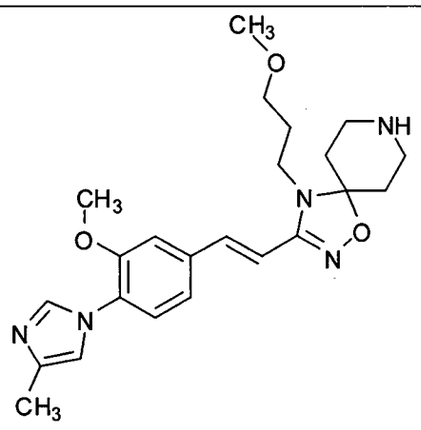
Los compuestos en la Tabla 3 se sintetizaron usando métodos similares al del Método A. En la Tabla 3, "#" significa número de compuesto.

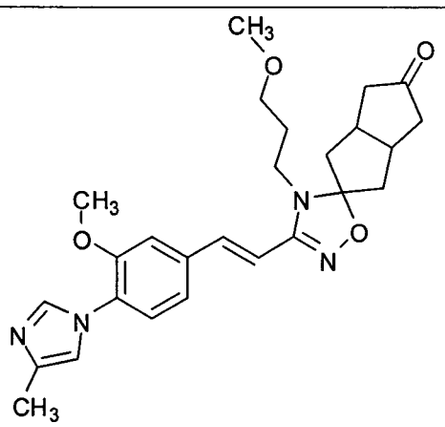
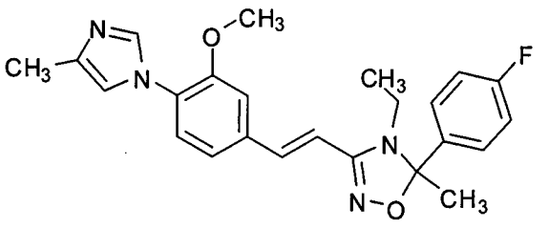
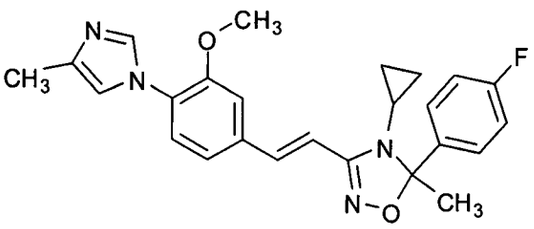
Tabla 3

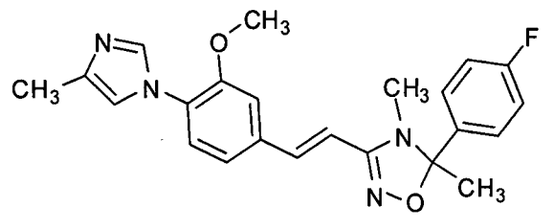
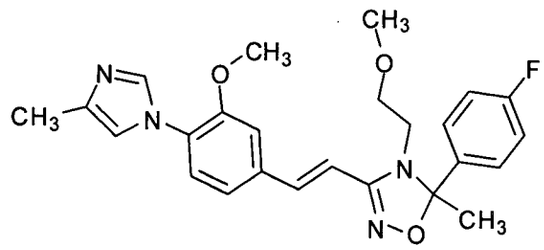
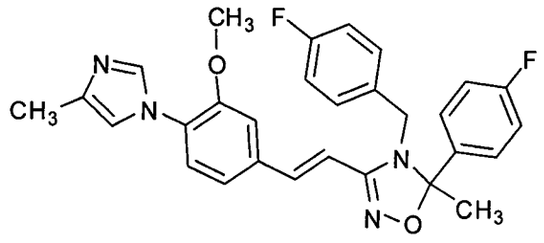
#	Estructura	Tiempo de ret. (min) Masa obs.
10		3,28 463,3

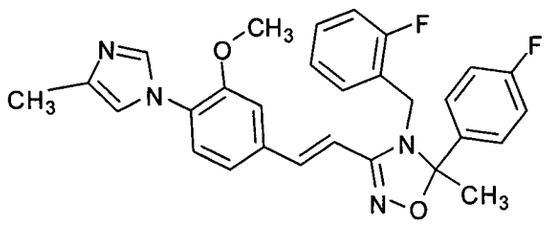
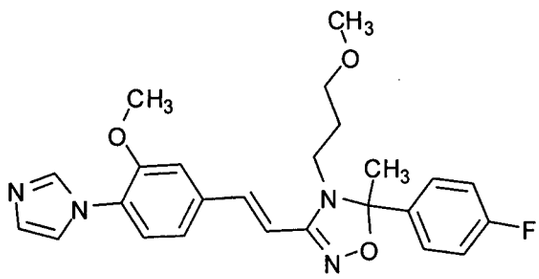
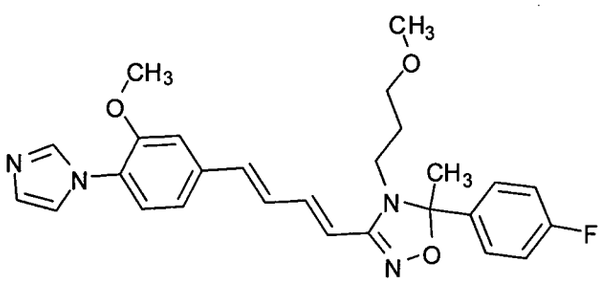
11		0,7 531,3
12		3 483,3

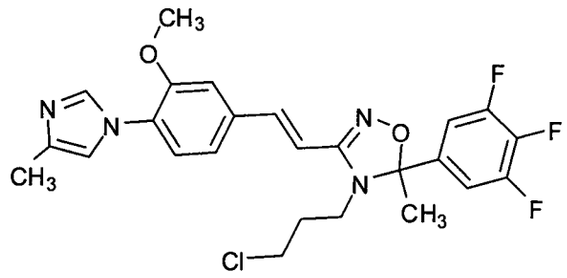
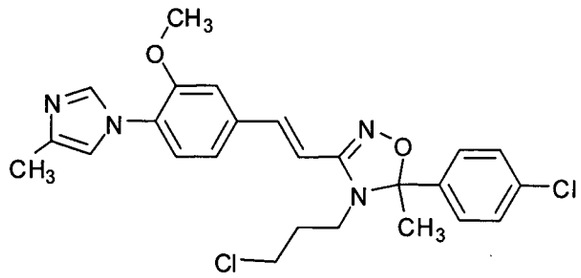
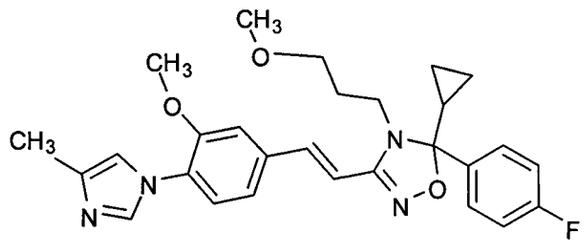
13		6 385,2
14		2,3 427,2
15		2,5 448,3

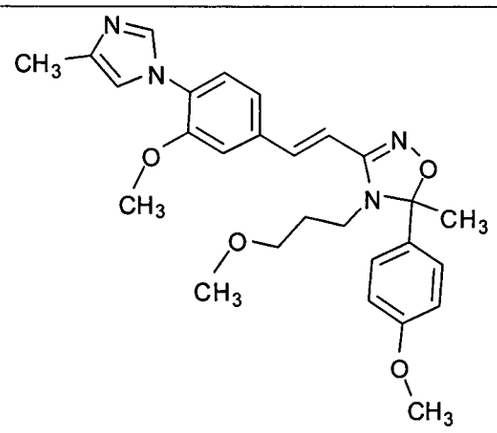
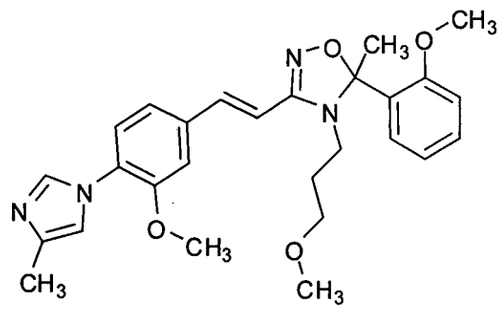
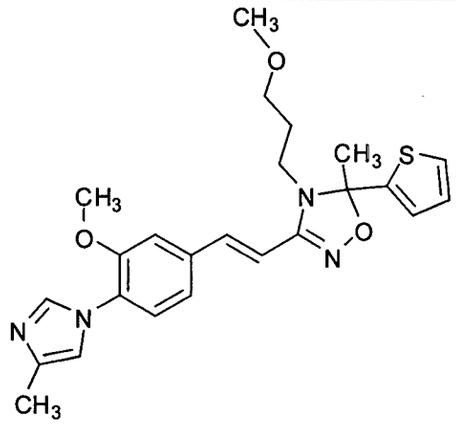
16		1,8 448,3
17		2,9 475,3
18		5,2 426,2

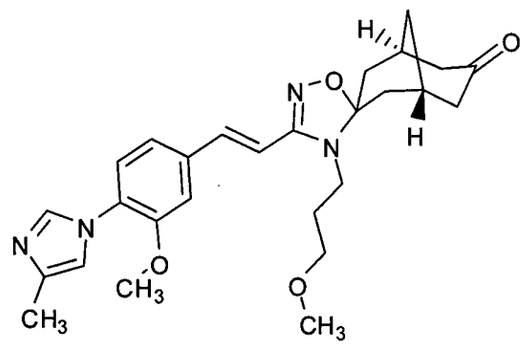
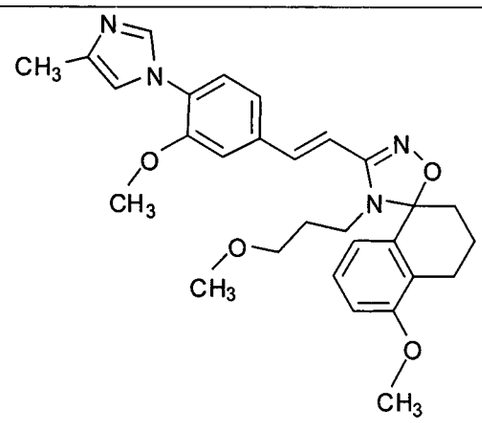
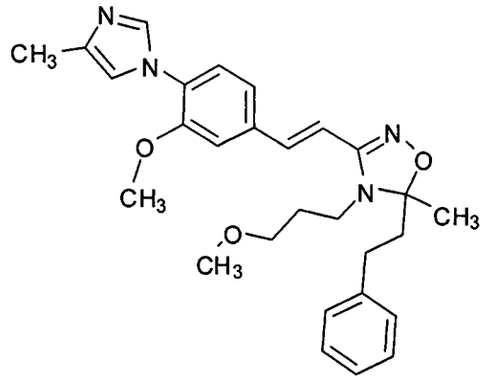
19		5,2 465,3
20		0,7 421,2
21		4,2 433,2

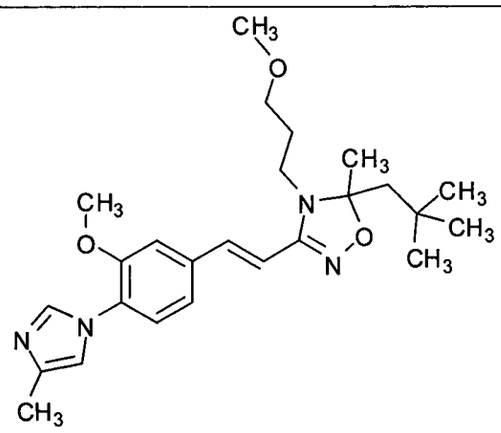
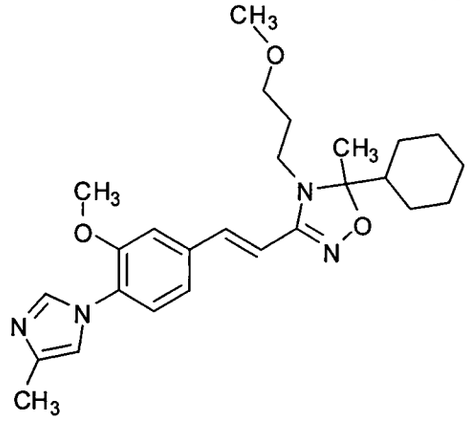
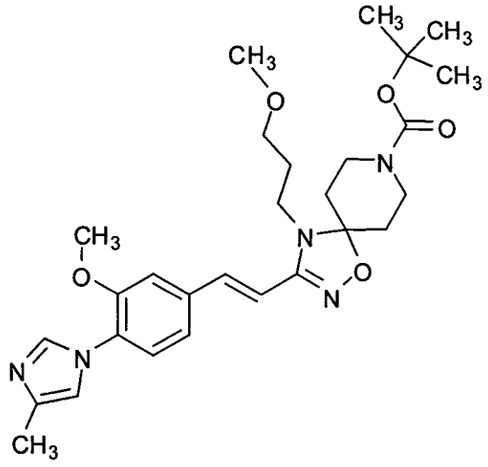
22		4,01 407,2
23		4 451,3
24		4,4 501,3

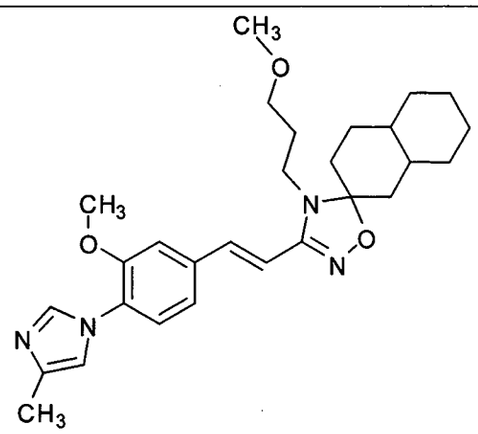
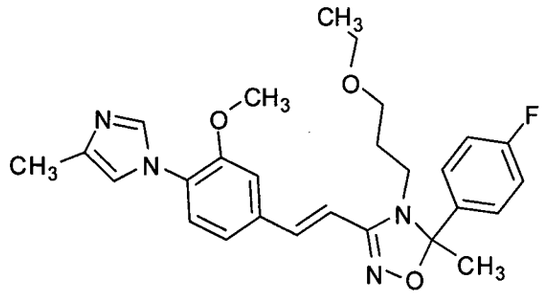
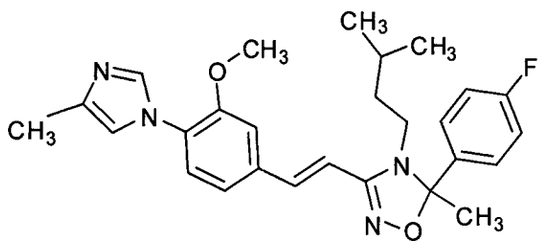
25		4,4 501,3
26		2,91 451,2
27		3,08 477,3

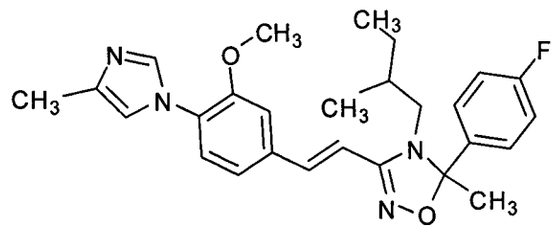
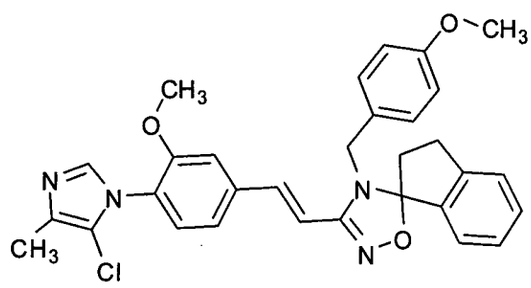
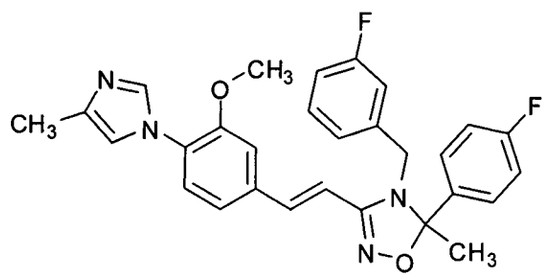
28		3,3 505,3
29		3,5 485,3
30		3,2 491,3

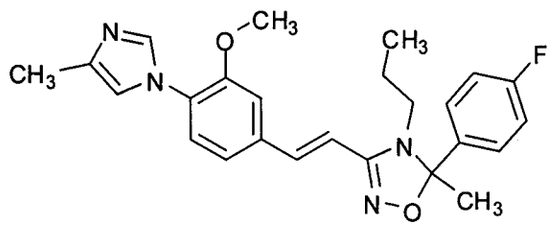
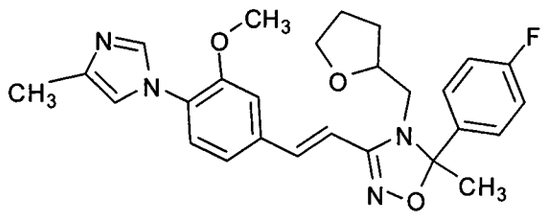
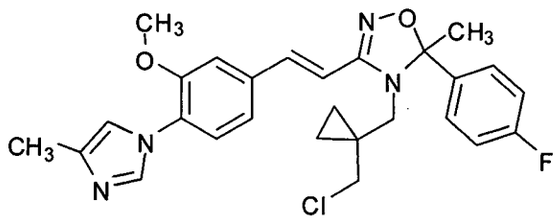
31		3,1 477,3
32		3,1 477,3
33		2,9 453,3

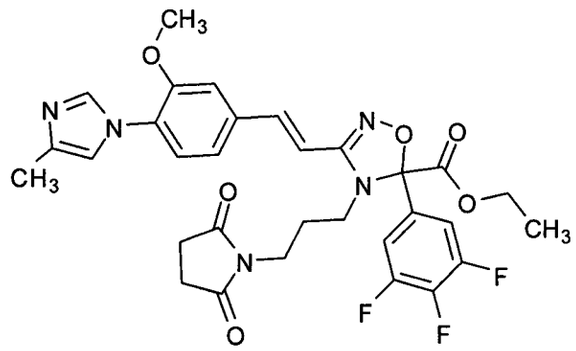
34		3,1 479,3
35		3,1 503,3
36		5,2 475,3

37		3,2 441,2
38		3,2 453,3
39		3 526,3

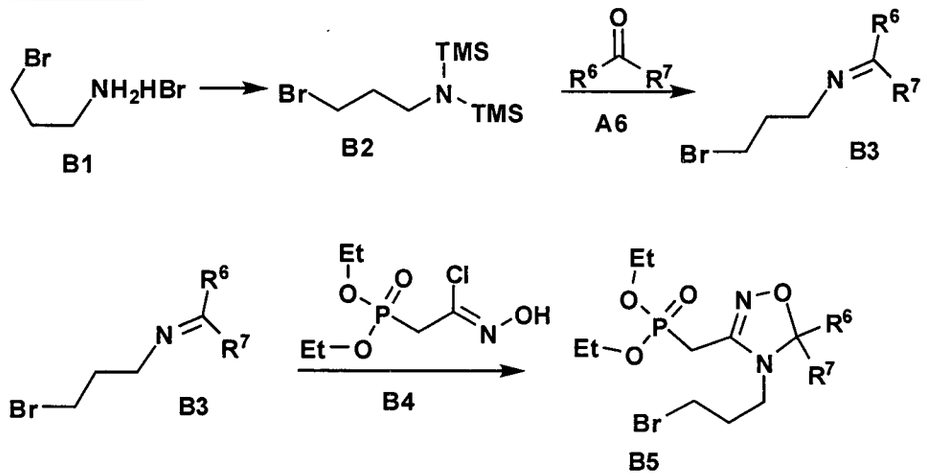
40		3,6 479,3
41		4,2 479,3
42		4,5 463,3

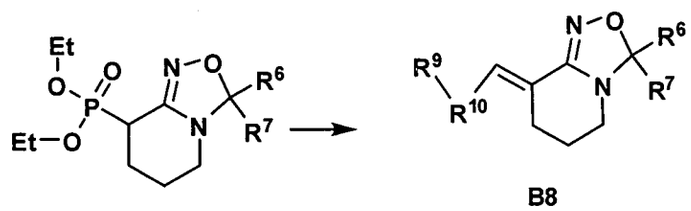
43		4,5 463,3
44		3,58 541,3
45		4,4 501,3

46		6 435,2
47		4,1 477,3
48		3,3 495,3

49		6 626,3

Método B





B7 B8

Método B, etapa 1:

Lentamente se añadió trietilamina (10,5 mL) a una suspensión agitada de **B1** (5 g) en 66 mL de DCM anhidra a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de clorotrimetilsilano (6,4 mL) en 12 mL en DCM anhidra se añadió lentamente a la suspensión anterior. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de filtrar para eliminar el precipitado. El filtrado se evaporó y el aceite residual se redisolvió en 150 mL de éter dietílico, se agitó durante 15 min, se filtró y se concentró para dar 5,7 g de **B2**.

Método B, Etapa 2

Una cantidad catalítica de trifluorometansulfonato de trimetilsililo se añadió a una mezcla agitada de **B2** (4,7 g) y **A6** (3,3 g, R^6 = p-F-fenilo y R^7 = carboetoxilo) en 33 mL de anhidro DCM a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente y se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ frío : agua (1:1) y salmuera semisaturada fría. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó para dar 5 g de **B3** (R^6 = p-F-fenilo y R^7 = carboetoxilo).

Método B, Etapa 3

Una solución de **B3** (R^6 = p-F-fenilo y R^7 = carboetoxilo) (500 mg, 1 equiv.) en 2,3 mL de anhidro DMF se añadió lentamente a una solución de **B4** (1,3 equiv. obtenido según un procedimiento de referencia: Tsuge, Otohiko; Kanemasa, Shuji; Suga, Hiroyuki; Nakagawa, Norihiko *Bulletin of the Chemical Society of Japan* (1987), **60**(7), 2463-73) en 0,5 mL de DMF anhidra a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de TEA (0,33 mL, 1,5 equiv.) en 0,4 mL de anhidro DMF se añadió lentamente a la mezcla de reacción anterior. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de diluir con 20 mL de éter dietílico y 20 mL de salmuera semisaturada. La fase acuosa se extrajo con EtOAC: hexano (7:3). La fase orgánica se lavó con salmuera semisaturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por una columna flash de gel de sílice eluida con DCM / EtOAc con 1% de isopropanol para dar **B5** (198 mg, R^6 = p-F-fenilo y R^7 = carboetoxilo).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, ppm): δ 7,45-7,42 (m, 2H), 7,07-7,03 (t, 2H), 4,27-4,24 (m, 2H), 4,17-4,10 (m, 4H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 2H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,95-2,89 (dd, 2H), 1,76-1,40 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 9H).

Método B, Etapa 4

Una mezcla de **B5** (6,2 g, R^6 = p-F-fenilo y R^7 = carboetoxilo) y yorudo de sodio en 90 mL de acetona se agitó durante la noche a reflujo. La mezcla de reacción se diluyó con 1 L de éter dietílico y vigorosamente se agitó durante 30 min. El precipitado se filtró y el filtrado se lavó con tiosulfato de sodio (10,6 g) en salmuera y se dividió en éter dietílico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se

purificó por una columna flash de gel de sílice y se eluyó con DCM/ EtOAc para dar 3 g de **B6** (3 g, R^6 = p-F-fenilo y R^7 = carboetoxilo).

Método B, Etapa 5

Una solución de t-BuOK (1,6 g) en 54 mL de THF anhidro se añadió gota a gota a una solución agitada de **B6** (5,4 g, R^6 = p-F-fenilo y R^7 = carboetoxilo) en 40 mL de THF anhidro a -65 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó entre -65 °C y -40 °C hasta consumirse SM. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera helada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NH_4Cl y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por una columna flash de gel de sílice y se eluyó con DCM / EtOAc para dar 2,2 g de **B7** (R^6 = p-F-fenilo y R^7 = carboetoxilo).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, ppm): δ7,47-7,41 (m, 2H), 7,24-7,06 (m, 2H), 4,34-4,09 (m, 6H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,78-2,59 (m, 1H), 2,16-1,60 (m, 4H), 1,36-1,22 (m, 9H).

Método B, Etapa 6

Una solución de t-BuOK (733 mg) en 20,5 mL de THF anhidro se añadió gota a gota a una mezcla agitada de **B7** (R^6 = p-F-fenilo y R^7 = carboetoxilo, 2,2 g) y **A1** (1 g, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo) y R^8 = H) en 29,5 mL de THF anhidro a -70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó entre -70 °C y -30 °C hasta que se consumió el material de partida. La reacción se neutralizó con salmuera helada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NH_4Cl acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de

magnesio anhidro, se filtró y se evaporó el solvente para dar **B8** (R^6 = p-F-fenilo, R^7 = carboetoxilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo)) después de purificar. El compuesto **B8** (R^6 = p-F-fenilo y R^7 = carboetoxilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo)) se resolvió por columna AS quiral y se eluyó con hexanos / isopropanol con 0,1% de DEA para dar 930 mg de enantiómero A de **B9** (R^6 = p-F-fenilo, R^7 = carboetoxilo y R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo)) **y** 849 mg de enantiómero B de **B10** (R^6 = p-F-fenilo y R^7 = carboetoxilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo)).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, ppm) del enantiómero A de **B9** (R^6 = p-F-fenilo y R^7 = carboetoxilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo)): δ 7,68 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,22-7,20 (d, 1H), 7,11-7,07 (t, 2H), 6,98-6,90 (m, 3H), 4,36-4,28 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,58-3,52 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,97-1,95 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,33-1,29 (t, 3H). MS (ES-LCMS, M+1) 491.

De modo alternativo, se puede preparar **B3** por medio del siguiente procedimiento:



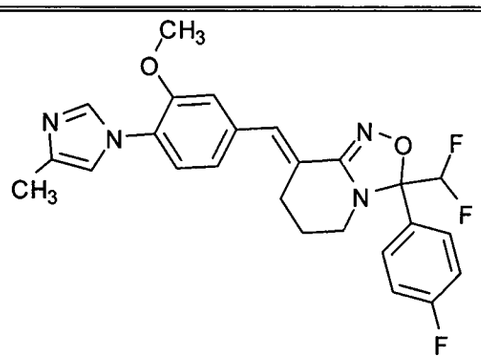
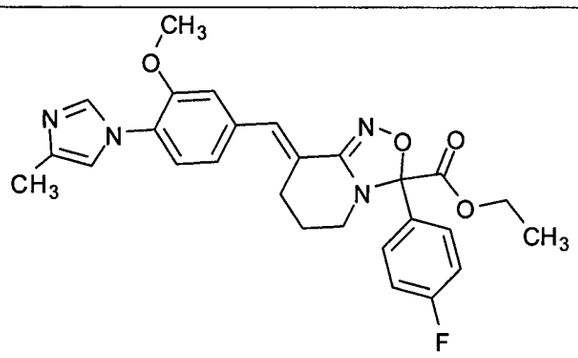
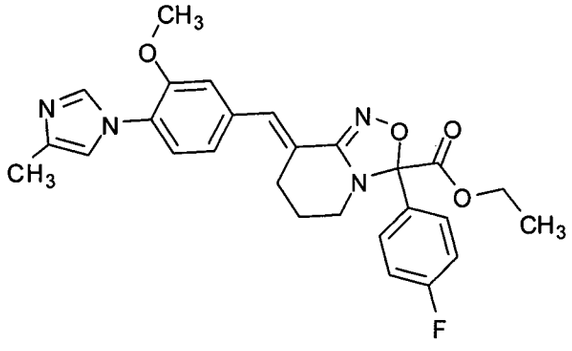
A6 **B1** **B3**

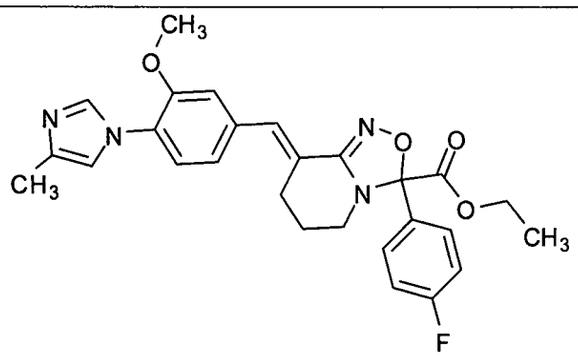
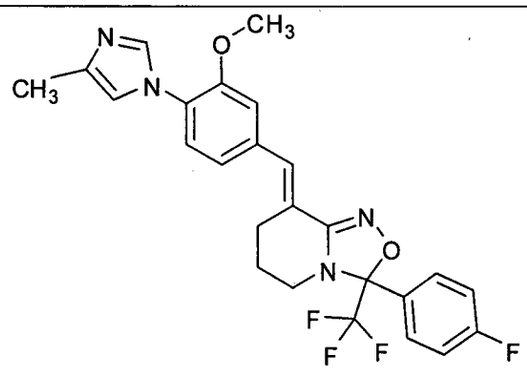
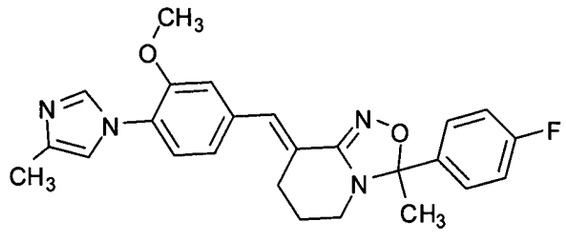
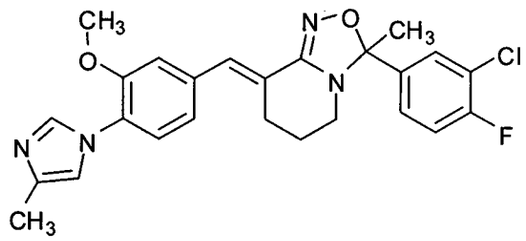
Se añadió lentamente trietilamina (40 mL, 8 eq) a una solución de **A6** (R^6 = Me y R^7 = p-F-fenilo; 5 g, 1 eq) y **B1** (10,3 g, 1,3 eq) en 35 mL de DMF anhidro y 10 mL de DCM mientras se agitaba vigorosamente bajo nitrógeno. Una solución de $TiCl_4$ (3,6 mL, 0,9 eq) en 29 mL de DCM se añadió gota a gota a 0 °C. La suspensión de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se mezcló con éter, se filtró y el filtrado se lavó

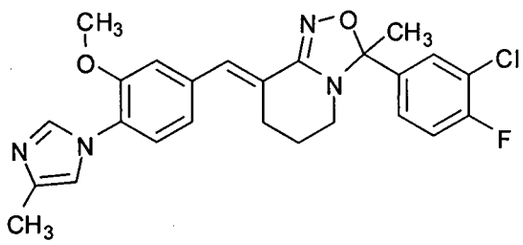
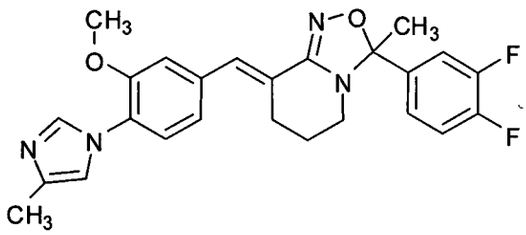
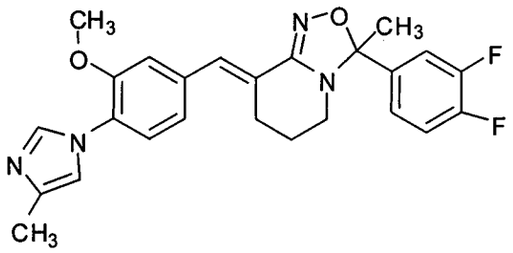
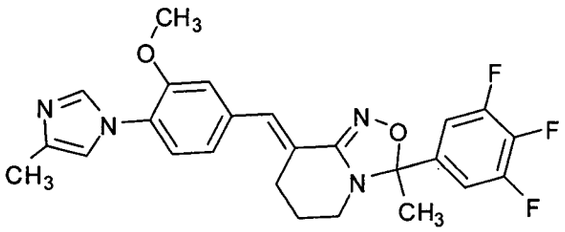
con salmuera helada 4 veces y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro para dar 6,8 g de **B3** (R^6 = Me y R^7 = p-F-fenilo).

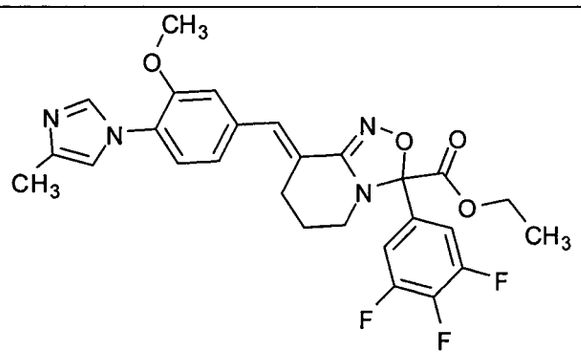
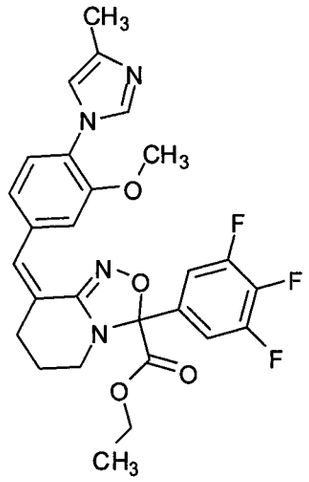
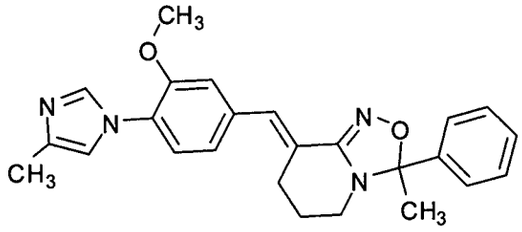
Los compuestos en la Tabla 4 se prepararon usando procedimientos similares a aquellos del Método B. En la Tabla 4, "#" significa número de compuesto. Además, en la Tabla 4, "E" significa enantiómero.

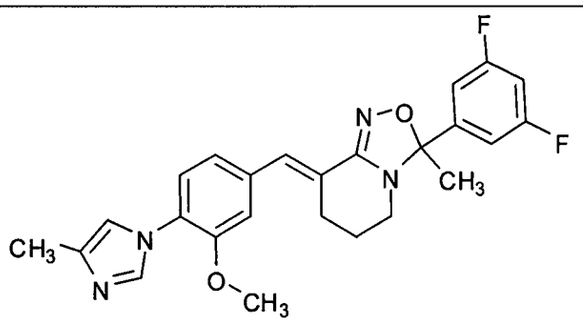
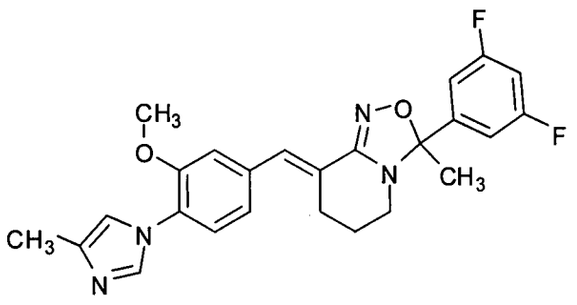
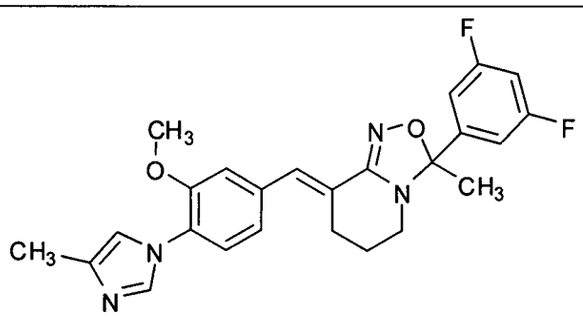
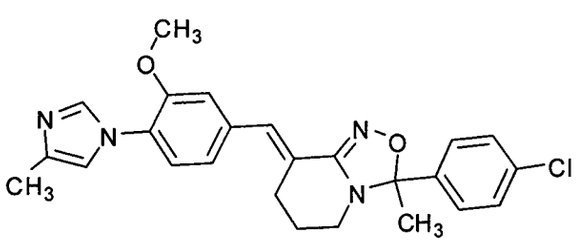
Tabla 4

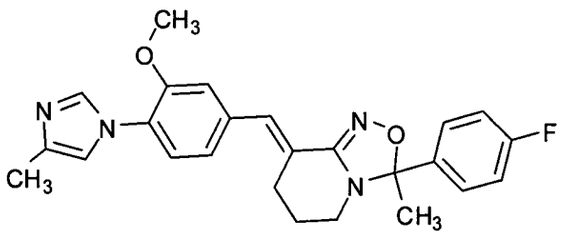
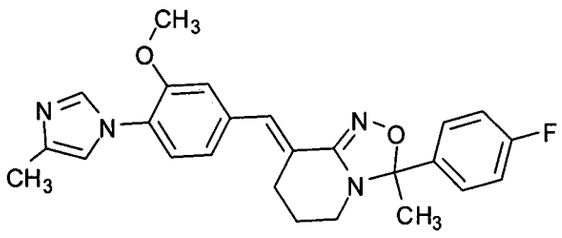
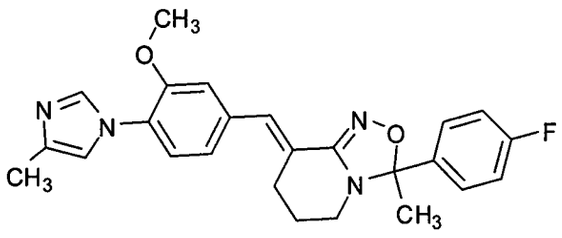
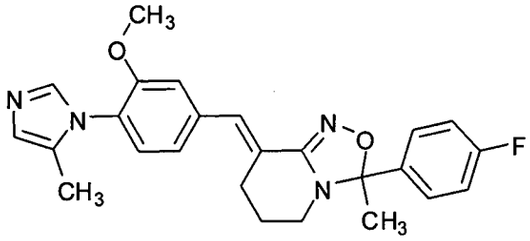
#	Estructura	Tiempo de ret.(min)	Masa obs.	
50		2,1	469,3	
51		3,1	491,3	E
52		3,1	491,3	E

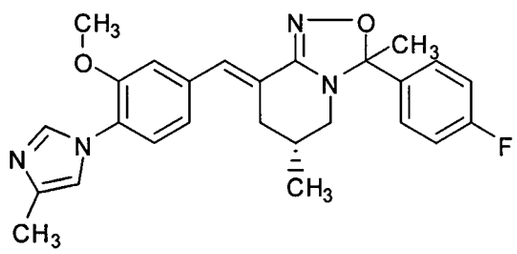
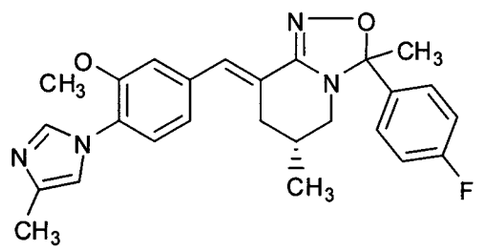
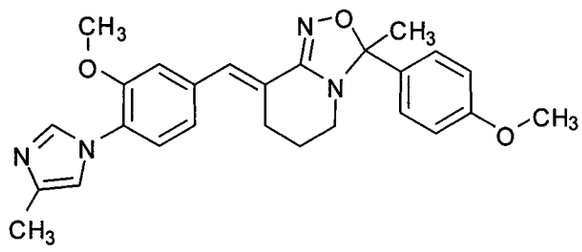
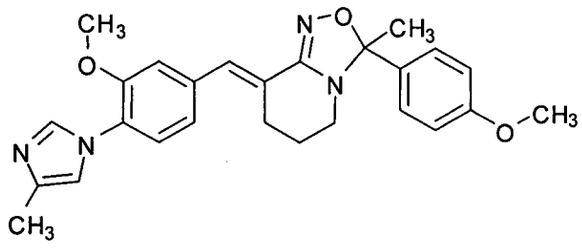
53		3,1	491,3	
54		2,6	487,3	
55		2,8	433,2	E
56		3,4	467	E

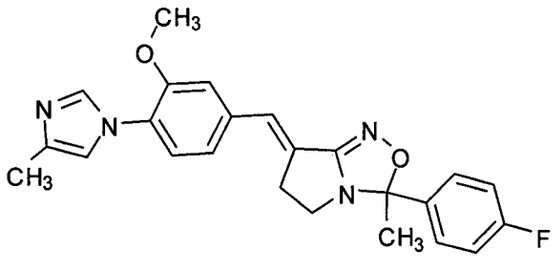
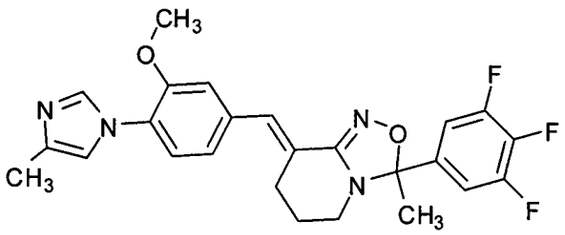
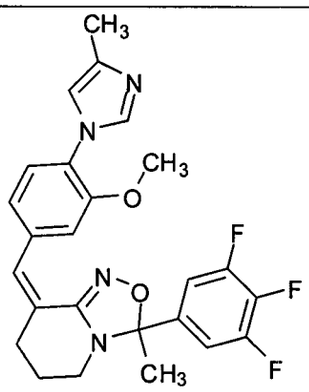
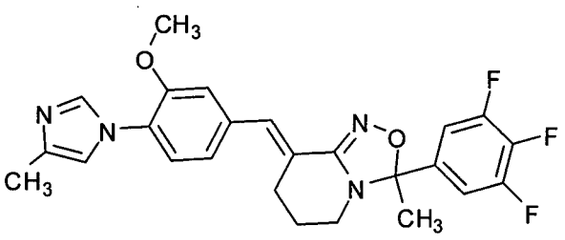
57		3,4	467	E
58		1,5	451	E
59		3,1	451	E
60	 (la base usada fue LDA)	3,2	469	E

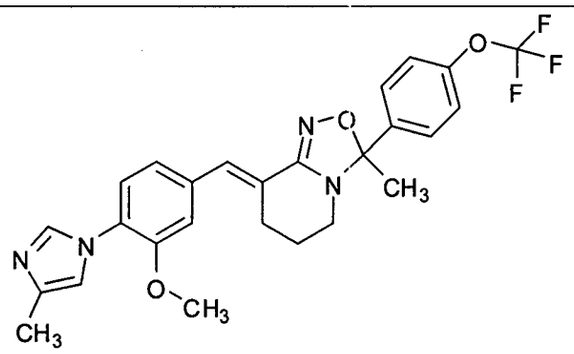
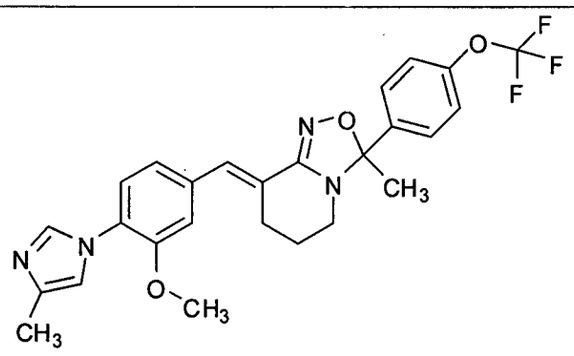
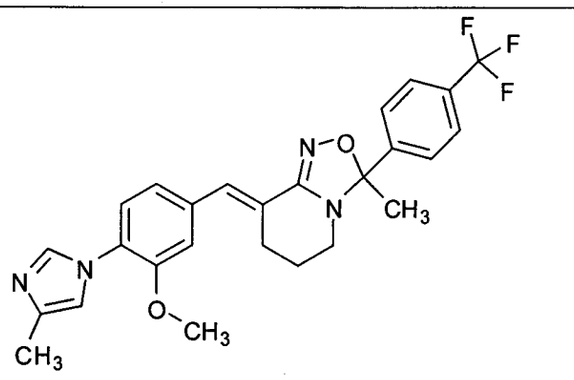
61		2,5	527	
62		3,6	527	
63		2,9	415	

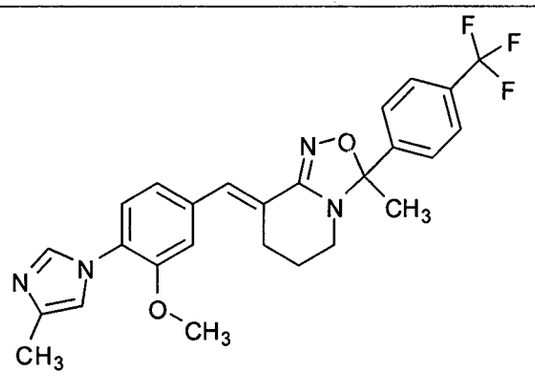
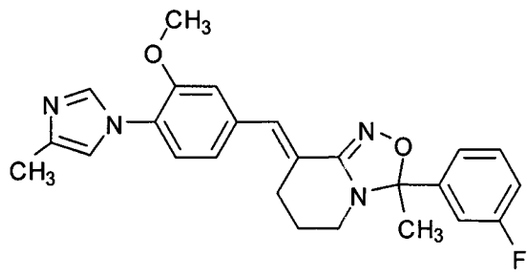
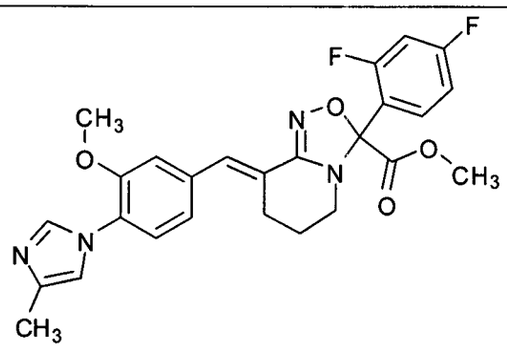
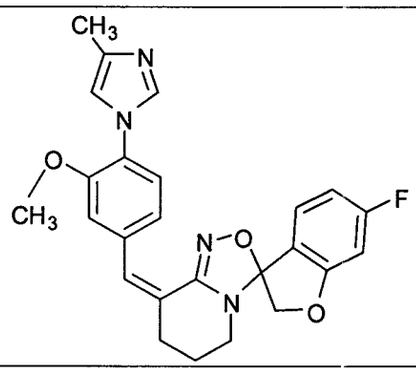
64		3	451	
65		3	451	E
66		0,7	451	E
67		3,3	449	

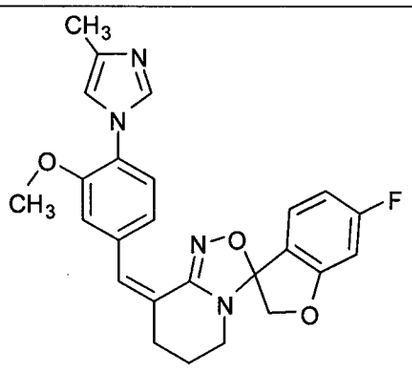
68		2,8	433,2	E
69		3,1	433,2	E
70		3,1	433,2	
71		2,9	433,2	

72		2,8		447	E
73		3,2		447	E
74		5,2		445	
75					

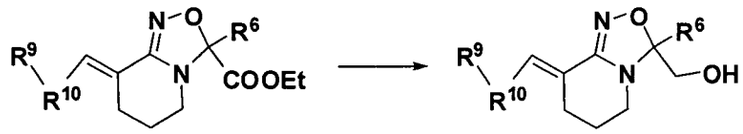
76		0,7		419	
77		3,1		469	E
78		2,1		469	
79		2,1		469	

80		3,4		499	E
81		3,5		499	E
82		1,5		483	E

83		1,5		483	E
84		3,1		433	
85		7		495	
122		2,3		447	

123		2,3		447	

Método C



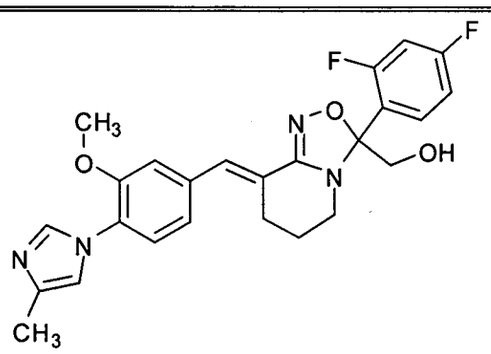
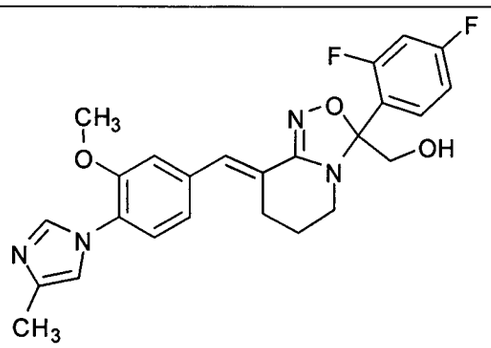
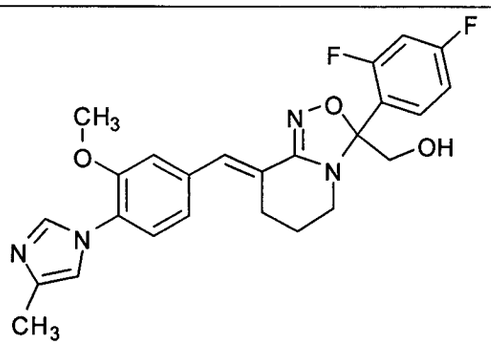
B9 C1

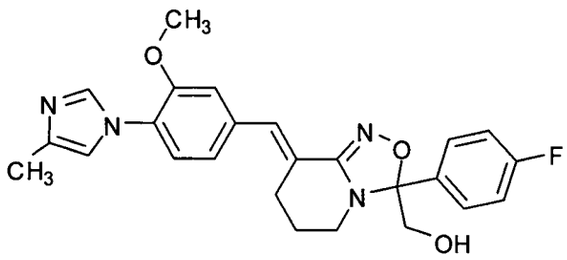
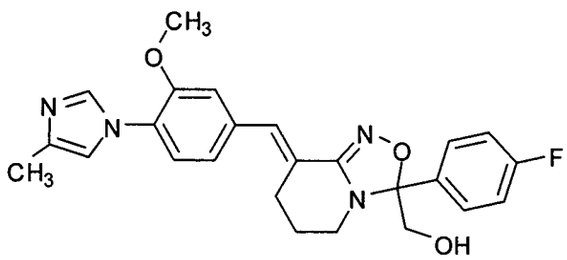
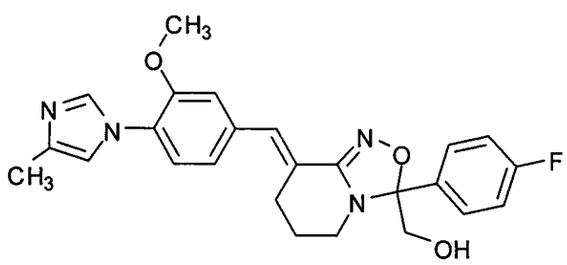
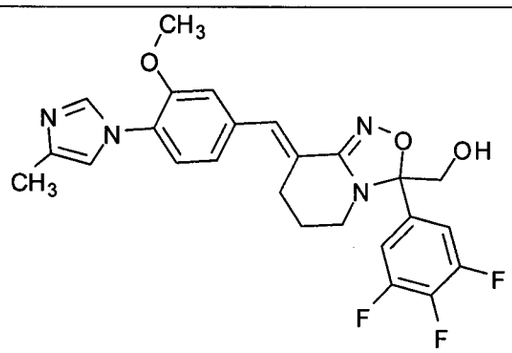
El borhidruro de sodio sólido (57,3 mg) se añadió a una solución agitada de **B9** (400 mg; R^6 = p-F-fenilo y R^7 = carboetoxilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo)) en 9 mL de MeOH: EtOH (1:2) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 1 h, se neutralizó con salmuera helada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por una columna en fase inversa con MeCN/ agua con 0,1% de ácido fórmico para dar $\mathbf{C_1}$ (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo)).

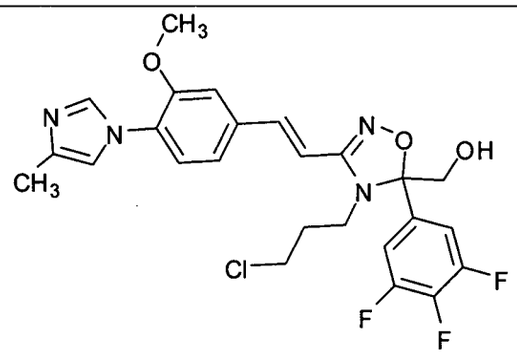
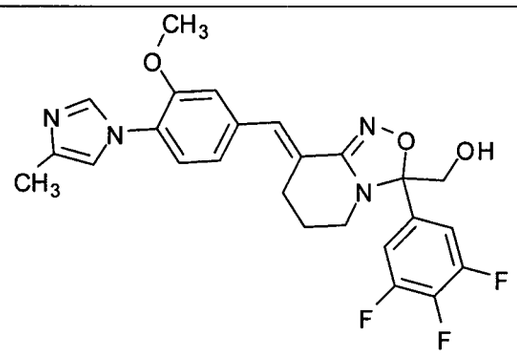
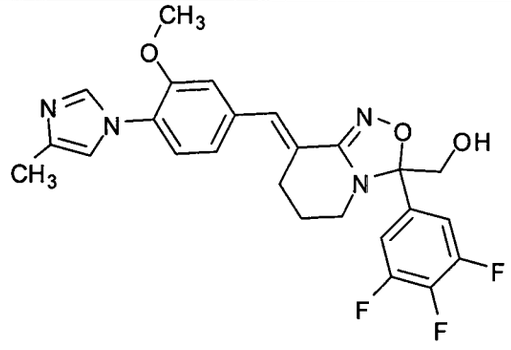
^{1}H RMN ($CDCl_3$, ppm) del enantiómero A de $\mathbf{C_1}$ (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo)): δ 7,22 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,24-7,22 (d, 1H), 7,11-7,07 (t, 2H), 6,98-6,91 (m, 3H), 4,21-4,18 (dd, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,71-2,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,99-1,82 (m, 2H). MS (ES-LCMS, M+1) 449.

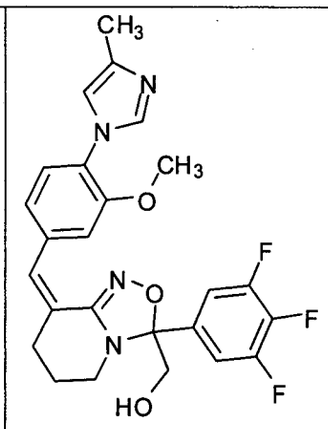
Los compuestos en la Tabla 5 se sintetizaron usando métodos similares a aquellos en el Método C. En la Tabla 5, "#" significa número de compuesto. Además, en la Tabla 5, "E" significa enantiómero.

Tabla 5

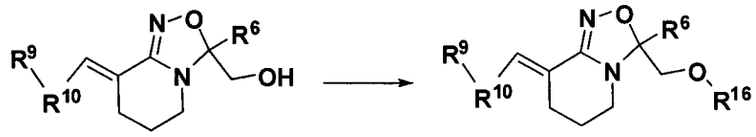
#	Estructura	Tiempo de ret.(min)	Masa obs.	
86		7	467	E
87		7	467	E
88		2,5	467	

89		3		449	E
90		3		449	E
91		3		449	
92		2,99		485	

93		5,2	521	
94		2,1	485	E
95		2,1	485	E

96		3,1	485	

Método D



C1 D1

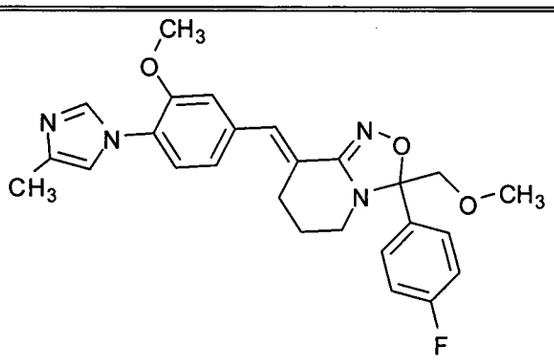
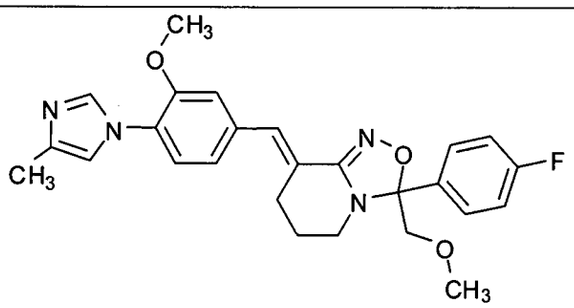
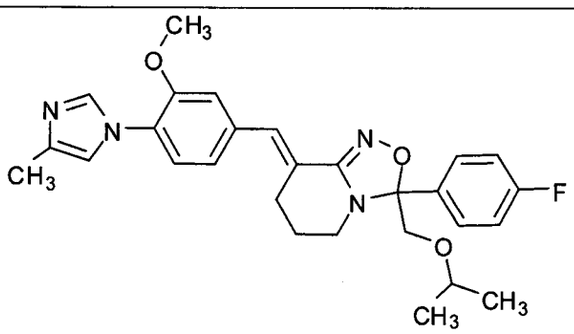
Se añadió hidruro de sodio (2 mg, 60% en aceite mineral) y **R^{16}-I** (16,6 mg, R^{16} = Me) se añadió a una solución agitada del racemato de **C_1** (7,5 mg, R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo)) en 0,2 mL de DMF anhidro a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se neutralizó con salmuera helada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por una columna en fase inversa con MeCN/ agua con 0,1% de ácido fórmico para dar el racemato de **D1** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo) y R^{16} = Me).

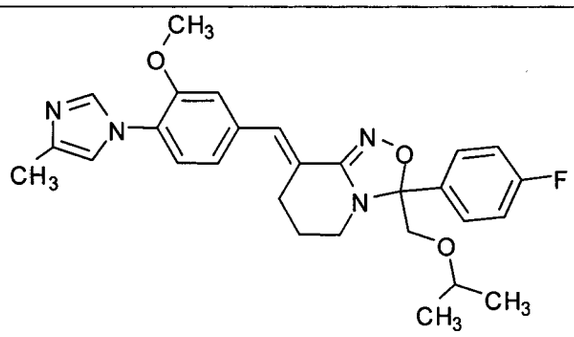
^{1}H RMN ($CDCl_3$, ppm) del racemato de **D1** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo), R^{16} = Me): δ 7,97 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,24-7,19 (d, 1H), 7,10-7,01 (t, 2H), 6,99-6,92 (m, 3H), 4,08-3,88 (dd,

2H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,80-2,50 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,93-1,78 (m, 2H). MS (ES-LCMS, M+1) 463.

Los compuestos en la Tabla 6 se prepararon usando métodos similares a aquellos en el Método D. En la Tabla 6, "#" significa número de compuesto. Además, en la Tabla 6, "E" significa enantiómero.

Tabla 6

#	Estructura	Tiempo de ret.(min)	Masa obs.	
97				E
98		2,9	462,5	E
99		2,8	490,6	E

100		2,8	490,6	E

Método E



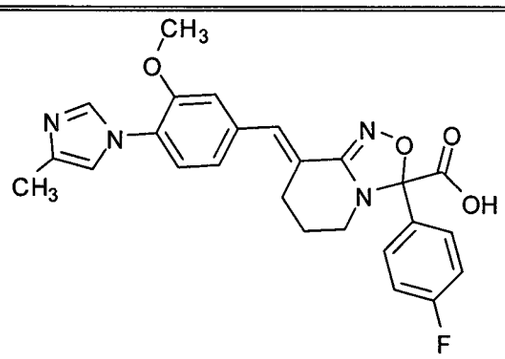
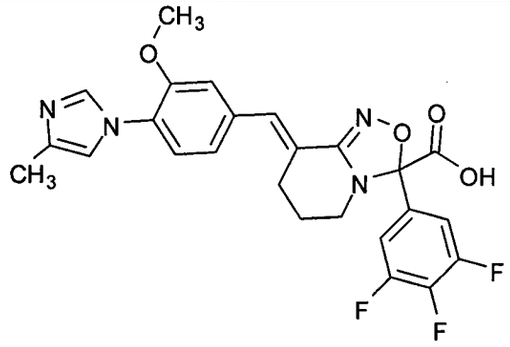
B8 **E1**

Una solución de monohidruro de hidróxido de litio (2,8 mg) en 0,05 mL de agua se añadió a una solución agitada del racemato de **B8** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo), 16,5 mg) en 0,05 mL de MeOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, se neutralizó con salmuera helada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por una columna en fase inversa con MeCN/ agua con 0,1% de TFA para dar el racemato de **E1** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo)).

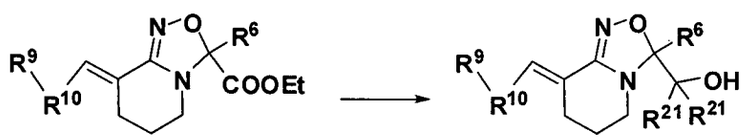
^{1}H RMN (CD_3OD, ppm) de **E1** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo)): δ 9,15 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24-7,17 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,97-1,92 (br, 1H), 1,80-1,73 (m, 1H). MS (ES-LCMS, M+1) 463.

Los compuestos en la Tabla 7 se prepararon usando métodos similares a aquellos del Método E. En la Tabla 7, "#" significa número de compuesto.

Tabla 7

#	Estructura	Tiempo de ret.(min)	Masa obs.
101		2,3	463
102		3	499

Método F

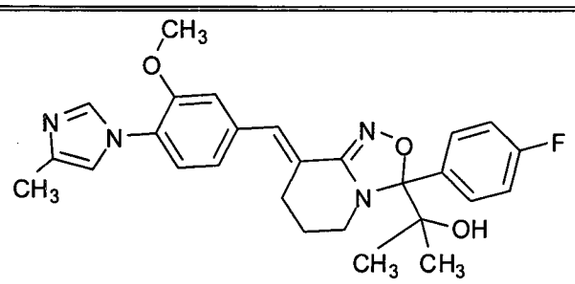
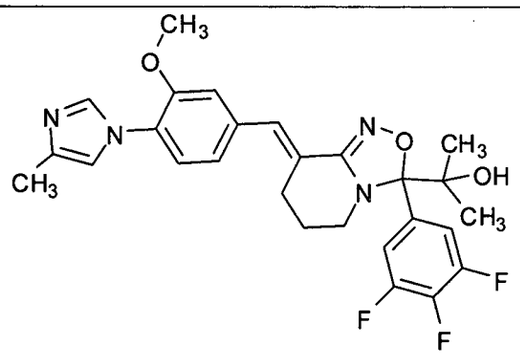
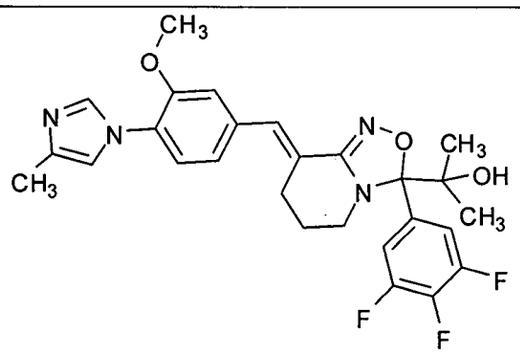


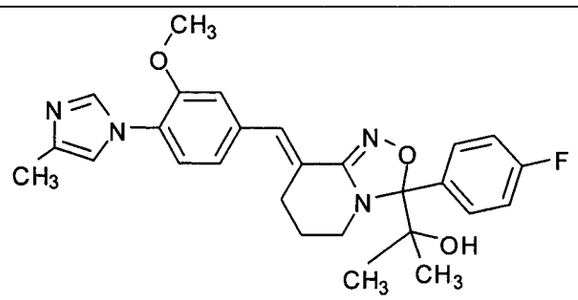
B8 F1

Una solución de bromuro de metilmagnesio (0,14 mL, 3 M en éter) se añadió gota a gota a una solución agitada de enantiómero A de **B8** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo), 50 mg) en 1 mL de THF a -50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó entre -50 °C y 10 °C hasta consumir SM. La reacción se neutralizó con NH_4Cl acuoso helado, se agitó durante 30 min y luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por una columna en fase inversa con MeCN / agua con 0,1% de ácido fórmico para dar el enantiómero A de **F1** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo) y R^{21} = R^{21} = Me). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, ppm) del enantiómero A de **F1** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo) y R^{21} = R^{21} = Me): δ 7,86-7,82 (m, 2H), 7,72 (br, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23-7,20 (d, 1H), 7,10-7,04 (t, 2H), 6,98-6,93 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). MS (ES-LCMS, M+1) 477.

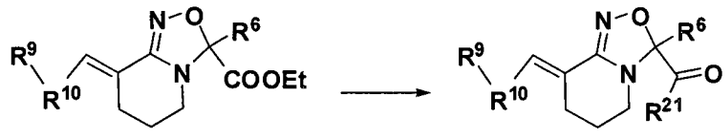
Los compuestos en la Tabla 8 se prepararon usando métodos similares a aquellos del Método F. En la Tabla 8, "#" significa número de compuesto. Además, en la Tabla 8, "E" significa enantiómero.

Tabla 8

#	Estructura	Tiempo de ret. (min)	Masa obs.	
103		3,2	477	E
104		3,5	513	E
105		3	513	E

106		2,5	477	E

Método G



B9 G1

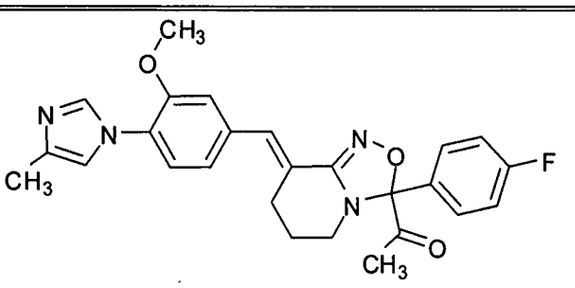
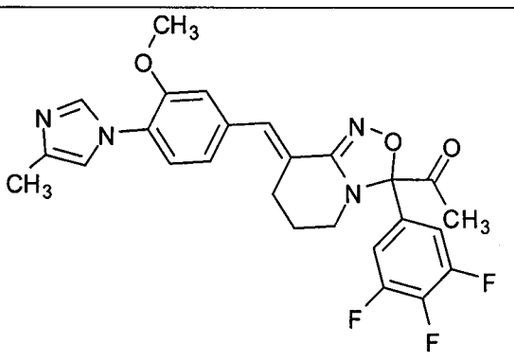
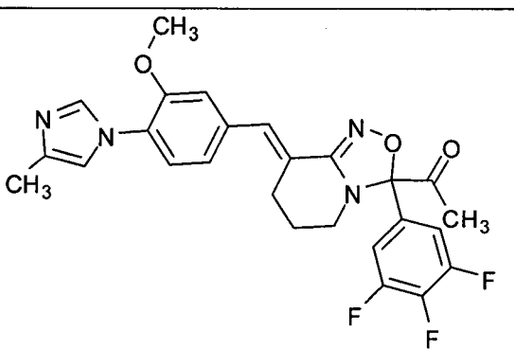
Una solución de bromuro de metilmagnesio (0,3 mL, 3 M en éter) y TEA (0,4 mL) en 0,7 mL de THF se añadió gota a gota a una solución agitada del enantiómero A de **B9** (250 mg, R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo)) en 1,5 mL de THF a -50 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó entre -50 ºC y 15 ºC hasta consumir SM, se neutralizó con NH_4Cl acuoso helado, se agitó durante 30 min y luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por una columna en fase inversa con MeCN/ agua con 0,1% de ácido fórmico para dar 80 mg de **G1** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo) y R^{21} = Me).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, ppm) del enantiómero A de **G1** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo) y R^{21} = Me): δ 7,07 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 3H), 7,21-7,19 (d, 1H), 7,14-7,08 (t, 2H), 6,96-6,88 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,58-

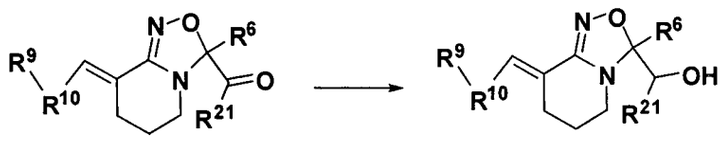
3,53 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 1H), 2,71-2,58 (m, 2H), 2,25 (m, 6H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H). MS (ES-LCMS, M+1) 461.

Los compuestos en la Tabla 9 se prepararon usando métodos similares a aquellos del Método G. En la Tabla 9, "#" significa número de compuesto. Además, en la Tabla 9, "E" significa enantiómero.

Tabla 9

#	Estructura	Tiempo de ret. (m)	Masa obs.	
107		3,3	461	
108		2,5	497	E
109		2,5	497	E

Método H



G1 H1

Una suspensión de borhidruro de sodio (6,6 mg) en 0,5 mL de EtOH se añadió lentamente a una solución agitada de **G1** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo) y R^{21} = Me; 80 mg) en 4,8 mL de MeOH: EtOH (1:2) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h antes de neutralizar con salmuera helada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por una columna en fase inversa con MeCN/ agua con 0,1% de ácido fórmico para dar 32 mg del diastereómero 1 del producto **H1** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo) y R^{21} = Me) y 24,6 mg del diastereómero 2 del producto **H1** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo) y R^{21} = Me).

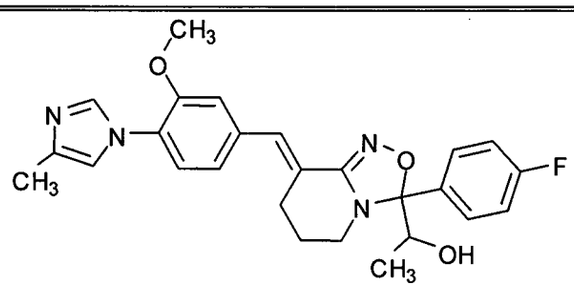
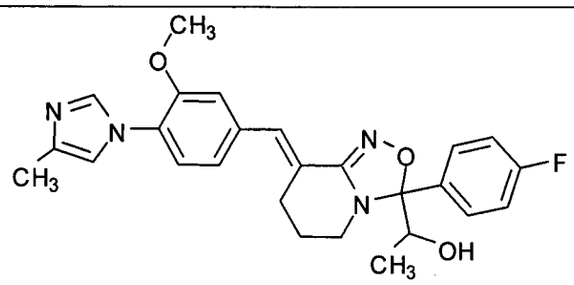
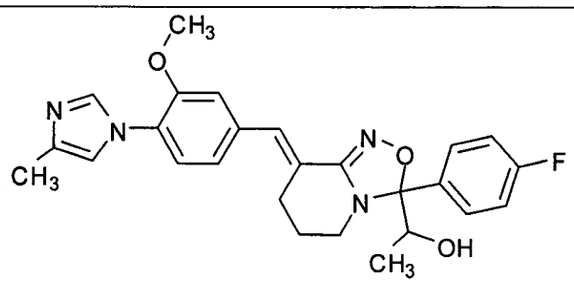
^{1}H RMN ($CDCl_3$, ppm) del diasterómero 1 del producto **H1** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo) y R^{21} = Me): δ 8,03 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,24-7,22 (d, 1H), 7,10-7,06 (t, 2H), 6,98-6,92 (m, 3H), 4,58-4,53 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,27-3,22 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,8-1,80 (m, 2H), 1,37-1,36 (d, 3H). MS (ES-LCMS, M+1) 463.

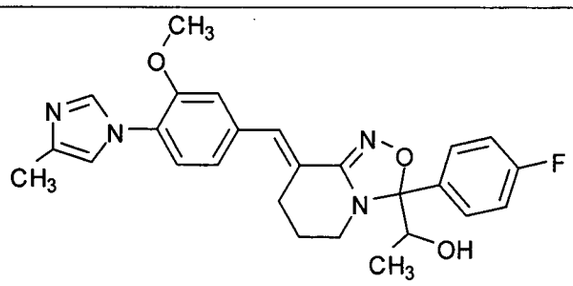
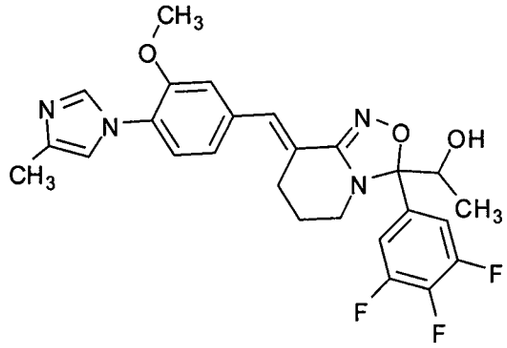
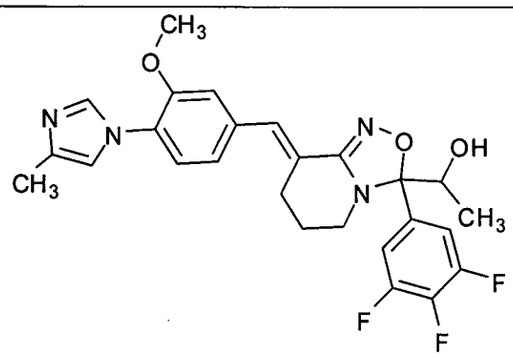
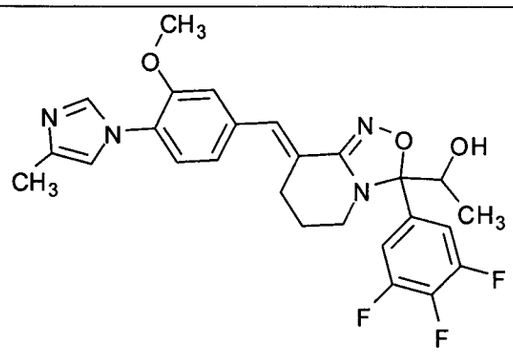
^{1}H RMN (CDCl3, ppm) del diastereómero 2 del producto **H1** (R^6 = p-F-fenilo, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metil-imidazol-1-ilo) y R^{21} = Me): δ 7,94 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,23-7,21 (d, 1H), 7,11-7,07 (t, 2H), 6,98-6,91 (m, 3H), 4,53-4,48 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 1H), 2,99-2,94 (m, 1H),

2,77-2,71 (m, 1H), 2,53-2,48 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,99-1,80 (m, 2H), 1,15-1,13 (d, 3H). MS (ES-LCMS, M+1) 463.

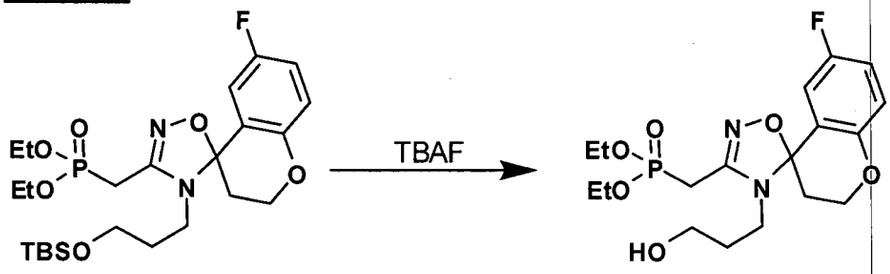
Los compuestos en la Tabla 10 se prepararon usando métodos similares a aquellos del Método H. En la Tabla 10, "#" significa número de compuesto. Además, en la Tabla 10, "S" significa estereoisómero.

Tabla 10

#	Estructura	Tiempo de ret. (min)	Masa obs.	
110		2,9	463	S
111		3	463	S
112		2,8	463	S

113		2,8	463	S
114		1,5	499	S
115		2,3	499	S
116		2,9	499	S

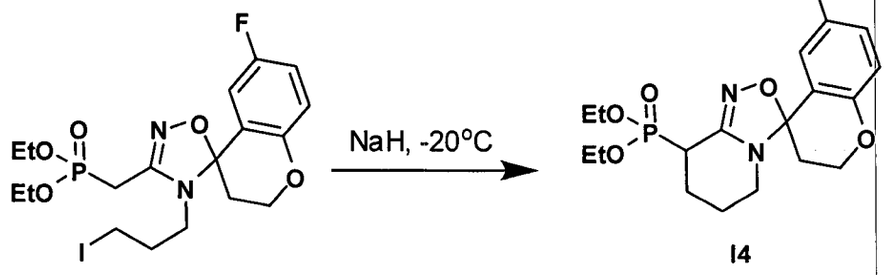
Método I



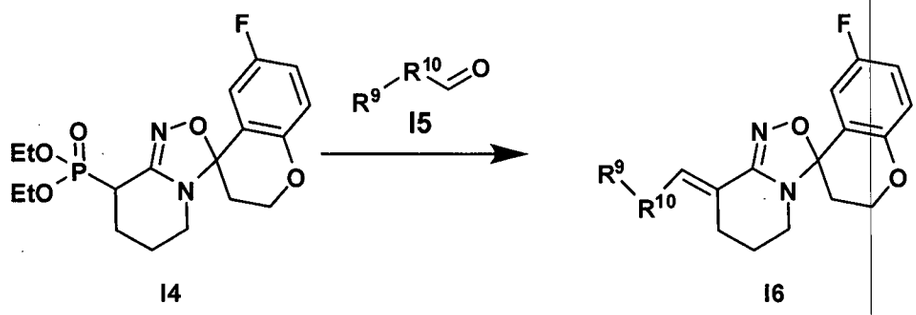
I1 I2



I2 I3



I3 I4



I4 I6

Método I, Etapa 1

El compuesto **I1** (preparado usando un método similar a **B1 - B5**, 0,90 g, 1,7 mmoles) se disolvió en 50 ml de THF y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 3,4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de añadir 100 ml de EtOAc y 100 ml de salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x100 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por columna (EtOAc/MeOH de 100/0 a 90/10 en 45 minutos, 80 g de sílice) para dar **I2**. Rendimiento 0,49 g, 69%. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, ppm): δ 7,23 (dd, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,14-4,40 (m, 6H), 3,60(m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,38(m, 2H), 2,94-3,15(m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,21(m, 1H), 1,40 (m, 6H).

Método I, Etapa 2

El compuesto **I2** (0,49 g, 1,18 mmoles) se disolvió en 50 ml de DCM seguido de la adición de cloruro de mesilo (0,2 g) y trietilamina (0,18 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de añadir 50 ml de DCM y la capa orgánica se lavó con salmuera (2x100 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en 50 ml de AcCN seguido de la adición de LiI (0,31 g) y $CaCO_3$ (0,24 g). La reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora antes de añadir 70 ml de EtOAc y la capa orgánica se lavó

con salmuera (2x100 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se purificó por columna (EtOAc/hexano de 50/50 a 100/0 en 35 minutos, 12+40 g de sílice) para dar el compuesto I3. Rendimiento: 0,4 g, 64%. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, ppm): δ 7,23 (dd, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 4,18-4,38 (m, 6H), 3,38(m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,90-3,10(m, 4H), 2,34 (m, 1H), 2,22(m, 1H), 1,87(m, 2H), 1,39 (m, 6H).

Método I, Etapa 3

El compuesto **I3** (0,4 g, 0,78 mmolea) se disolvió en 50 ml de THF y la reacción se enfrió hasta -78 °C antes de añadir hidruro de sodio (60% en aceite, 62 mg) y la reacción se calentó lentamente hasta -20 °C luego se agitó a -20 °C durante 2 horas seguido de la adición de 100 ml de agua y 100 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x100 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por columna (EtOAc//MeOH de 100/0 a 90/10 en 25 minutos) para dar **I3** en forma de una mezcla de dos estereoisómeros. Rendimiento total: 0,2 g, 64%. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, ppm) de **I4**: 7,32 (dd, 0,7H), 7,10 (dd, 0,3H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,15-4,40 (m, 6H), 3,07-3,25(m, 1H), 2,80-3,00 (m, 2H), 1,79-2,50(m, 6H), 1,38 (m, 6H).

Método I, Etapa 4

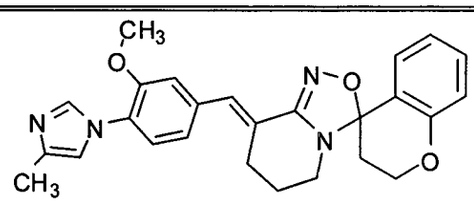
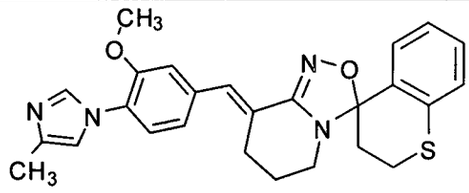
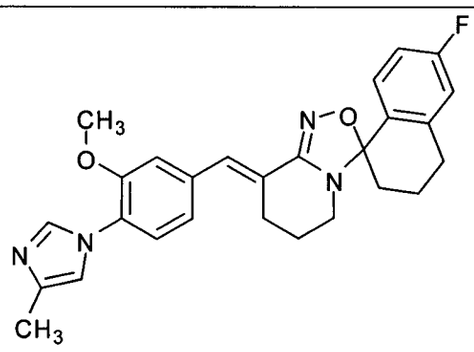
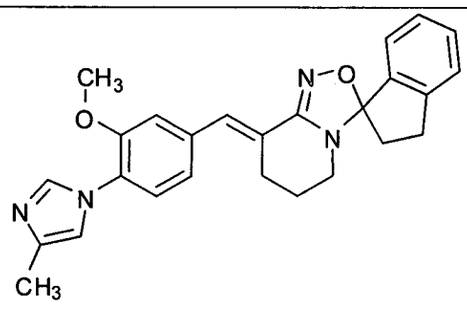
El compuesto **I4** (193 mg, 0,51 mmoles) se disolvió en THF y la reacción se enfrió hasta -78 °C. Se añadió butil-litio (2,5 ml en hexano, 0,22 ml) y la reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos antes de añadir el compuesto **I5** (R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metilimidazol-1-ilo)) (110 mg, 0,51 mmoles) en 10 ml de THF (preenfriado hasta -78 °C). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora,

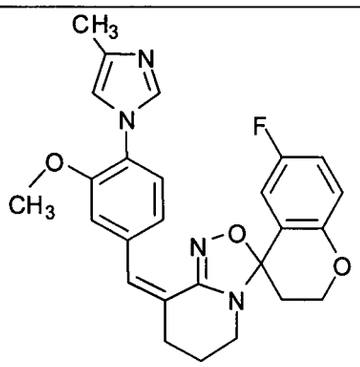
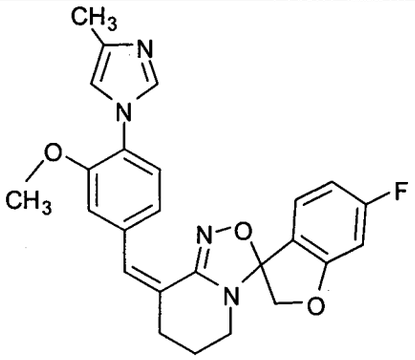
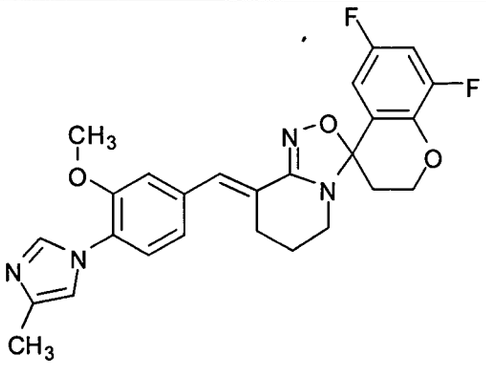
luego a temperatura ambiente durante una hora antes de eliminar el solvente y el residuo se dividió en 100 ml de EtOAc y 100 ml de agua. La capa orgánica se lavó con agua (2x100 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se disolvió en 30 ml de THF se trató con 50 mg de $NaBH_4$ para reducir el exceso de aldehído de alcohol. El producto se purificó por columna (DCM/MeOH de 100/0 a 90/10 en 25 minutos) para dar el compuesto **I6** (R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metilimidazol-1-ilo)) en forma de una mezcla 86:14/E:Z. Rendimiento: 102 mg, 44%. El isómero puro E se obtuvo usando separación en columna quiral AS. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, ppm): δ 7,76 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,93-7,06 (m, 4H), 6,84 (dd, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,90-3,10(m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,26-2,32(m, 5H), 1,98 (m, 1H), 1,86(m, 1H).

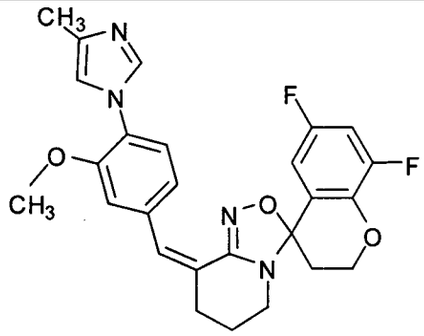
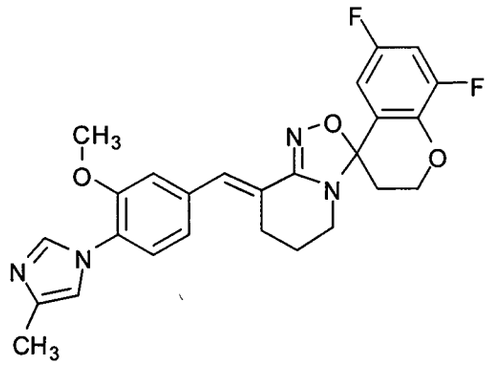
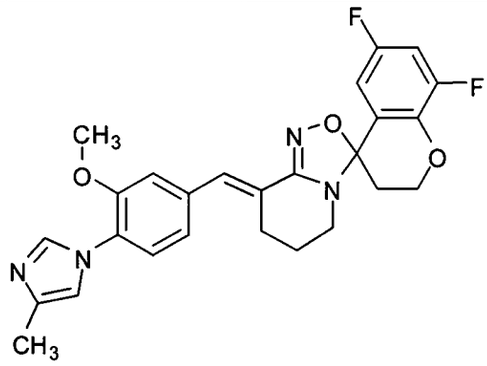
Se pueden separar dos enantiómeros de este compuesto usando columna quiral OD usando IPA/hexano (75/25) como solvente.

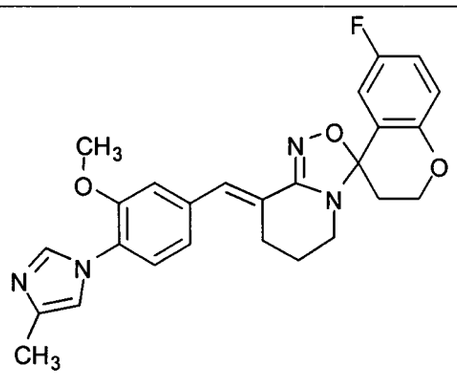
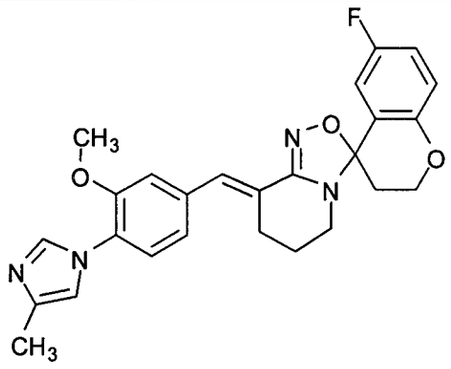
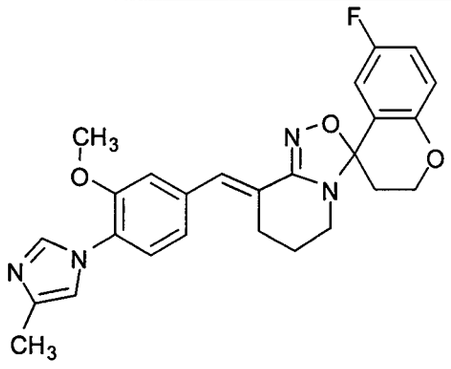
Los compuestos en la Tabla 11 se sintetizaron usando métodos similares a los del Método I. En la Tabla 11, "#" significa número de compuesto. Además, en la Tabla 11, "E" significa enantiómero.

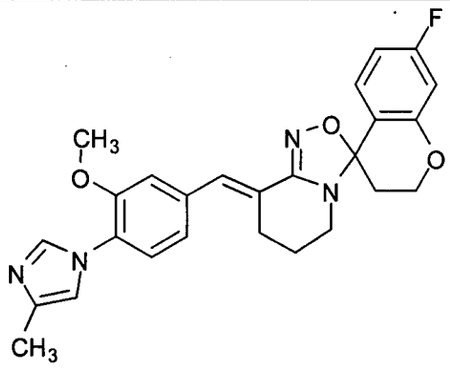
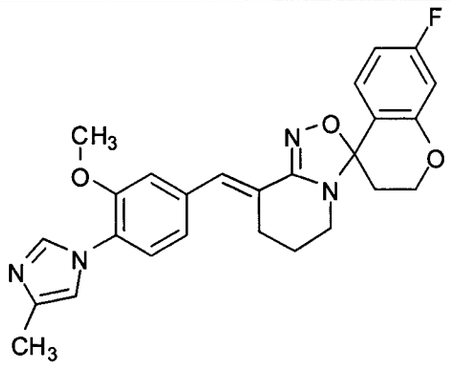
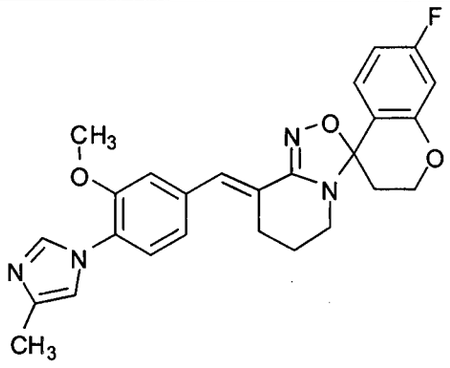
Tabla 11

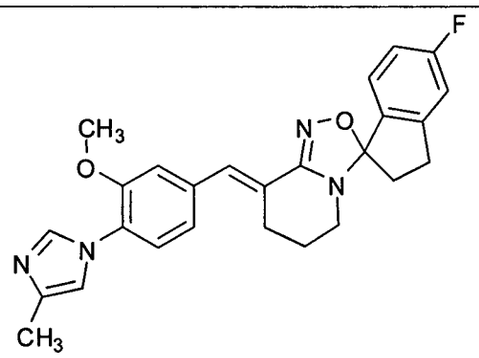
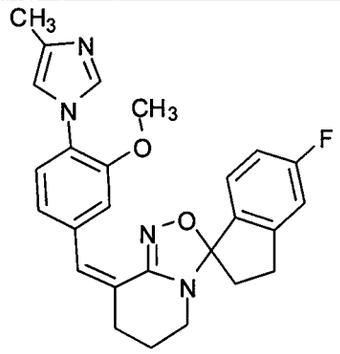
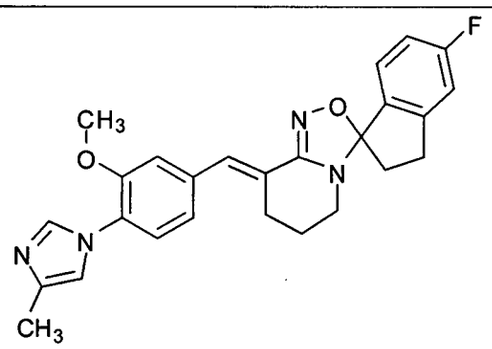
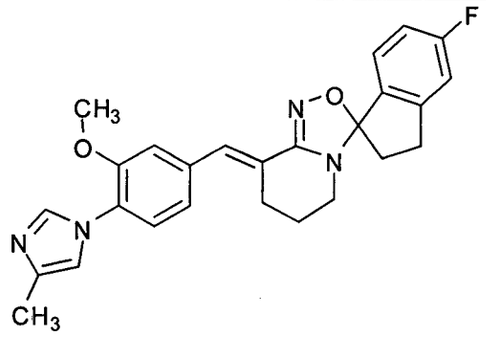
#	Estructura	Tiempo de ret. (min)	Masa obs.	
117		3,3	443	E
118		3,4	459	
119		3,3	459	
120		3,1	427	

121		3,16	461	
124		2,3	447	
125		0,7	479	E

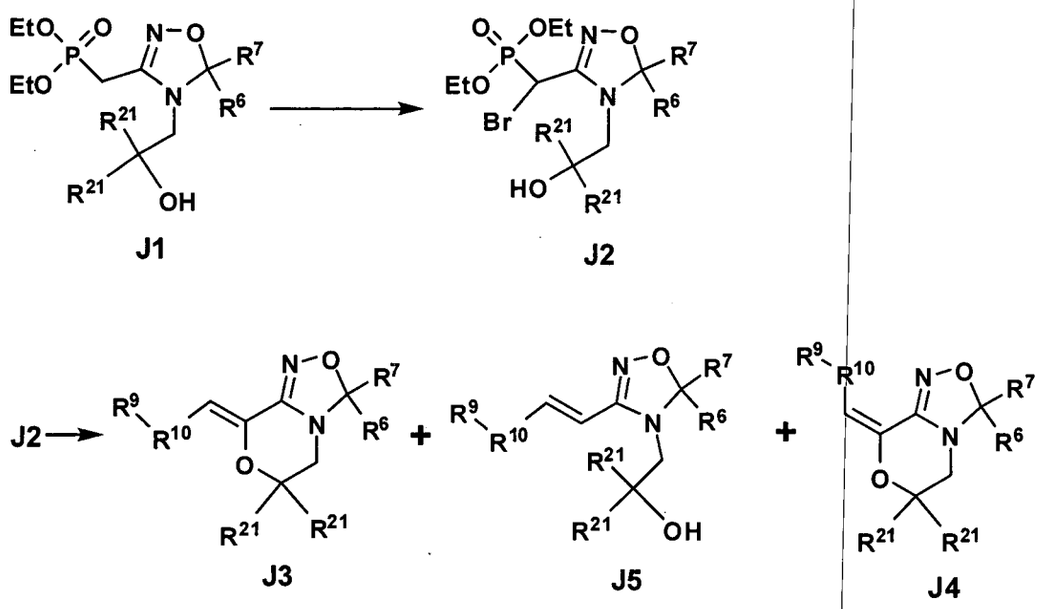
126		3,4	479	
127		3,3	479	E
128		3,3	479	E

129		3,1	461	E
130		3,2	461	E
131		3,2	461	

132		3	461	E
133		3,1	461	E
134		3,1	461	

135		2,9	445	
136		3,2	445	
137		3,1	445	E
138		3,1	445	E

Método J



Método J, Etapa 1

NBS (421 mg, 2,4 mmol) se añadió a una solución de **J1** (R^6 = Me, R^7 = p-F-fenilo, R^{21} = R^{21} = Me, obtenido usando un método similar al de **I2**, 889 mg, 2,2 mmol) en CCl_4 (12 mL) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Una cantidad catalítica de peróxido de benzoílo (52 mg, 0,22 mmol) se añadió y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas. La solución de reacción se clarificó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución saturada de tiosulfato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 1,0 g de producto **J2** (R^6 = Me, R^7 = p-F-fenilo, R^{21} = R^{21} = Me) en forma de una mezcla 1:1, que se usó como tal en la siguiente reacción.

Método J, Etapa 2

A una solución de **J2** (R^6 = Me, R^7 = p-F-fenilo, R^{21} = R^{21} = Me, 1,0 g, 2,1 mmol) y **A1** (R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metilimidazol-1-ilo) y R^8 = H, 427 mg, 1,98 mmol) [documento US 2007/0219181, página 62] en THF (40 mL) a temperatura ambiente se añadió hidruro de sodio (238 mg, 5,94 mmol) de golpe y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (10 mL) y se trató con hidruro de sodio (476 mg, 11,9 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora antes de neutralizarla con agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (hexano:trietilamina = 99:1) para obtener productos **J3** (R^6 = Me, R^7 = p-F-fenilo, R^{21} = R^{21} = Me,R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metilimidazol-1-ilo)), **J4** (R^6 = Me, R^7 = p-F-fenilo, R^{21} = R^{21} = Me, R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metilimidazol-1-ilo)) **y J5** (R^6 = Me, R^7 = p-F-fenilo, R^{21} = R^{21} = Me,R^{10} = 3-MeO-fenilo, R^9 = 4-(4-metilimidazol-1-ilo)) en una relación de 2:1:1, respectivamente.

^{1}H RMN ($CDCl_3$,ppm) de **J3**: δ 7,70 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,09 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,13 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 2,78 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 2,88 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,38 (s, 3H). MS (ES-LCMS, M+1) 463,3.

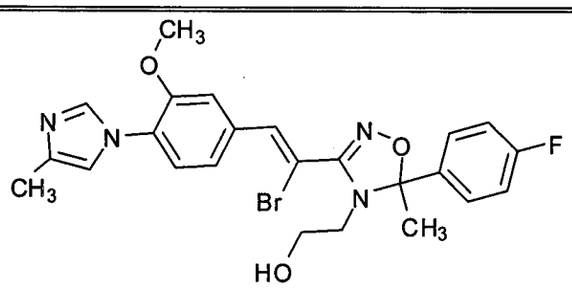
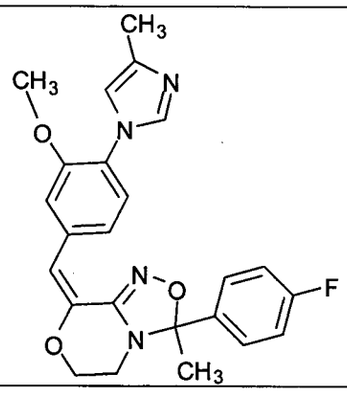
^{1}H RMN ($CDCl_3$,ppm) de **J4**: δ 7,89 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,06 (d, 1H, J = 10,8

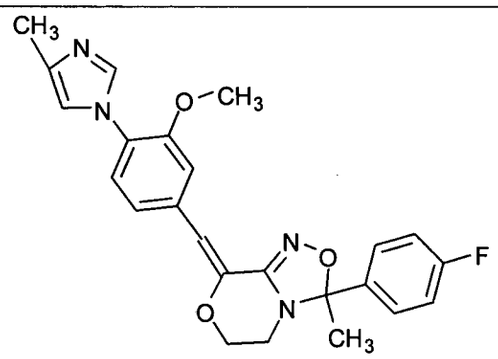
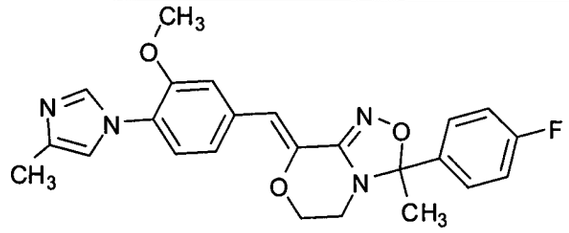
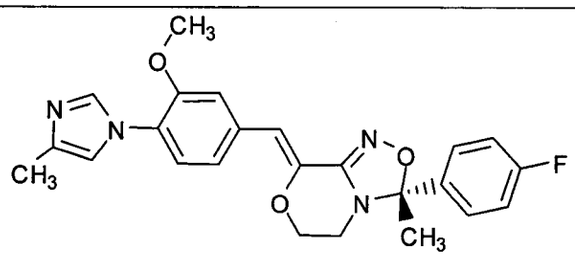
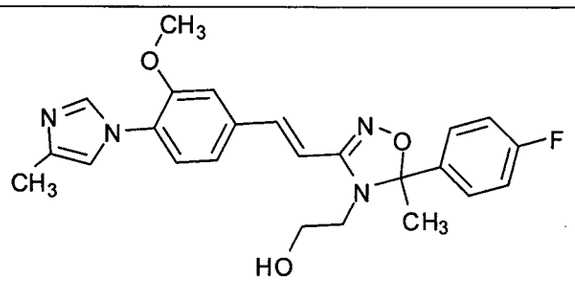
Hz), 2,72 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 3,90 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s, 3H). MS (ES-LCMS, M+1) 463,3.

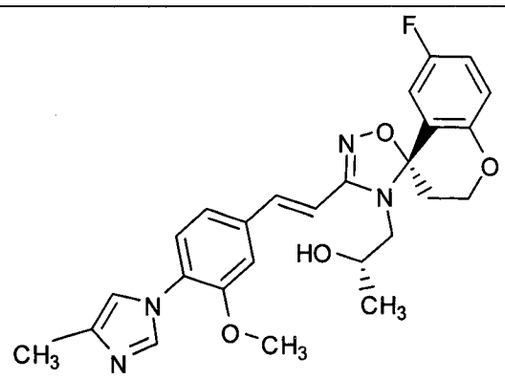
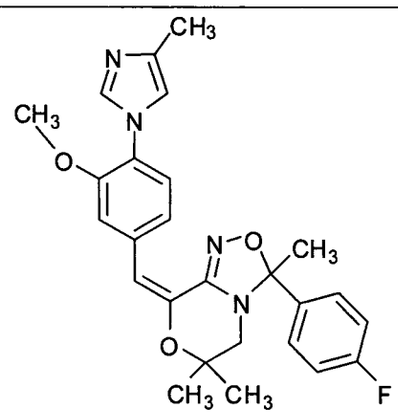
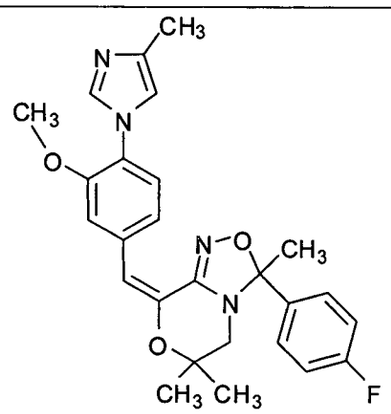
^{1}H RMN ($CDCl_3$,ppm) de **J5**: δ 7,70 (s, 1H), 7,59 – 7,62 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,06 – 7,10 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,70 (d, 1H, J = 16,0 Hz), 3,86 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,62 (br, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,96 (s, 3H). MS (ES-LCMS, M+1) 465,3.

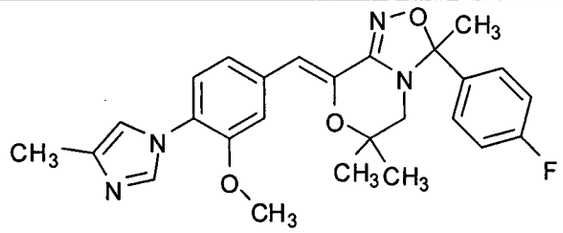
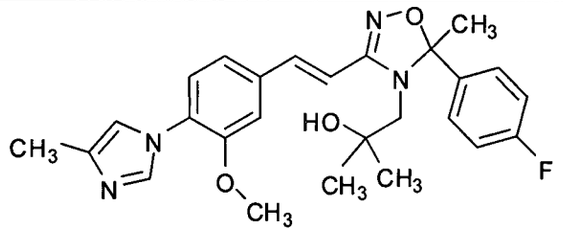
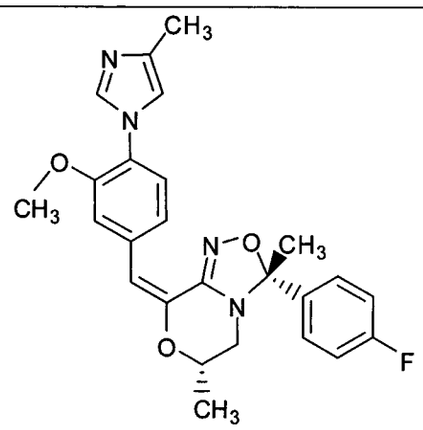
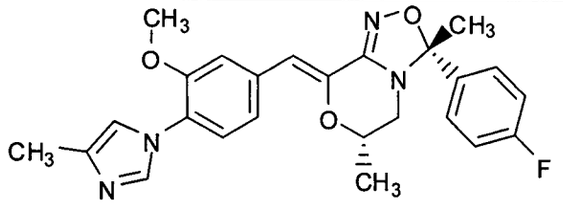
Los compuestos en la Tabla 12 se sintetizaron usando métodos similares a aquellos del Método J. En la Tabla 12, "#" significa número de compuesto.

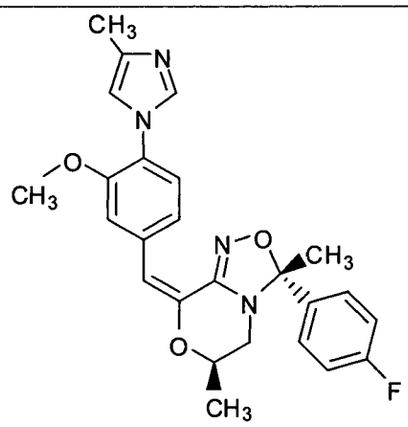
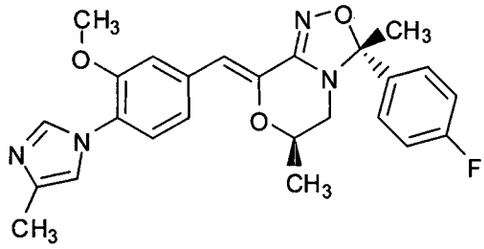
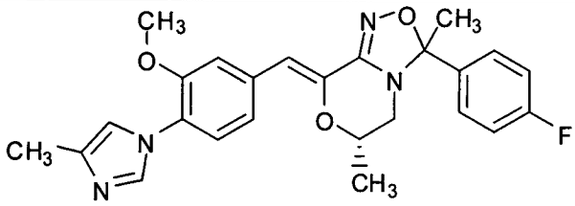
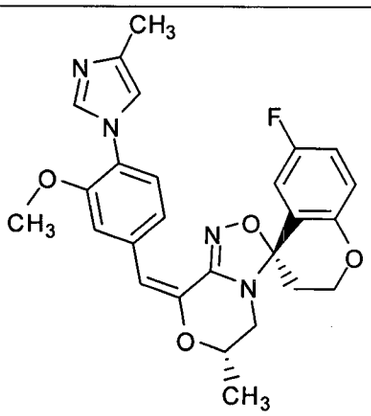
Tabla 12

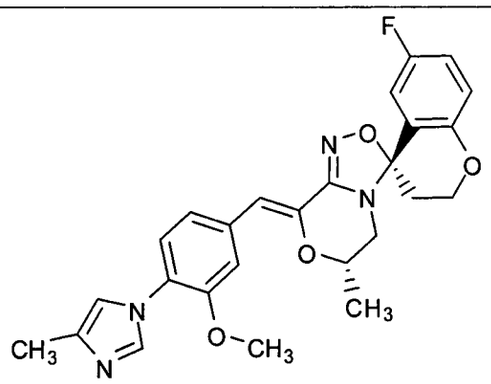
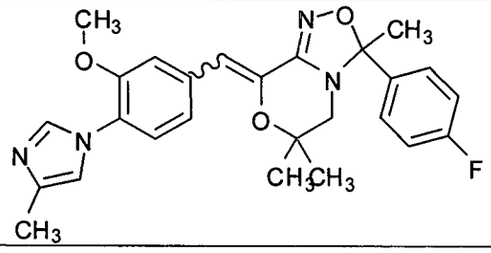
#	Estructura	Tiempo de ret. (m)	Masa obs.
139		2,75	515
140		2,9	435

141		2,9	435
142		2,9	435
143		3	435
144		0,7	437

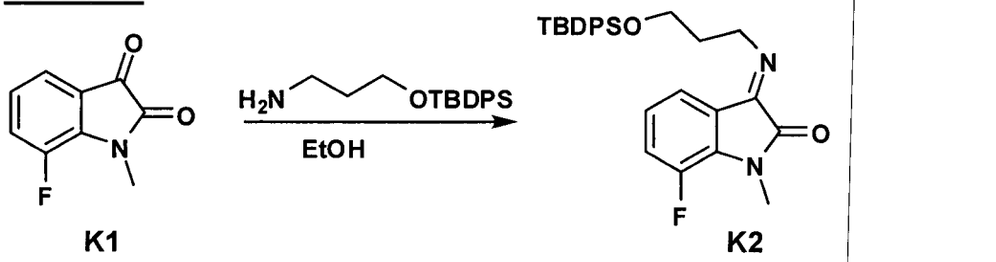
145			
146		3,58	463
147		3,59	463

148		3,4	463
149		3,1	465
150		3,2	449
151		3,1	449

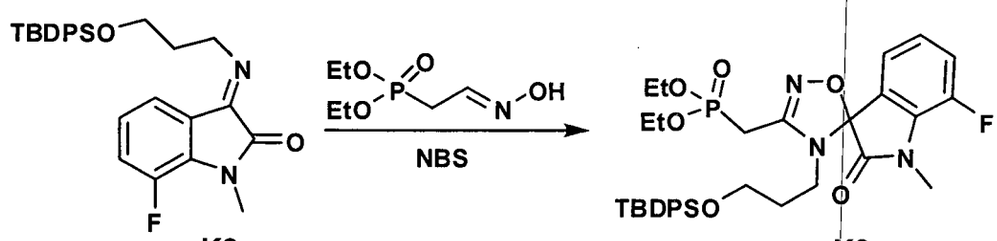
152		3	449
153		2,8	449
154		3,4	449
155		3,2	477

156			3,1	477
157			3,2	463

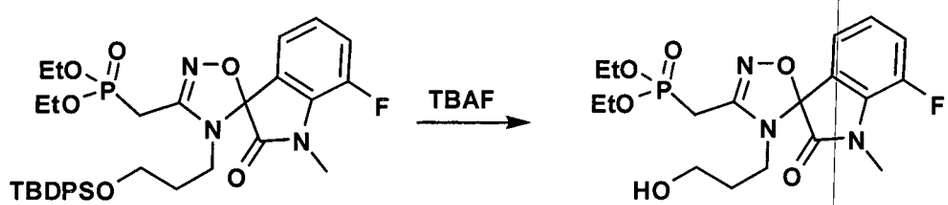
Método K



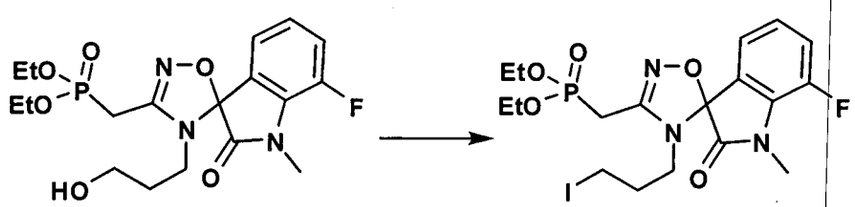
K1 K2



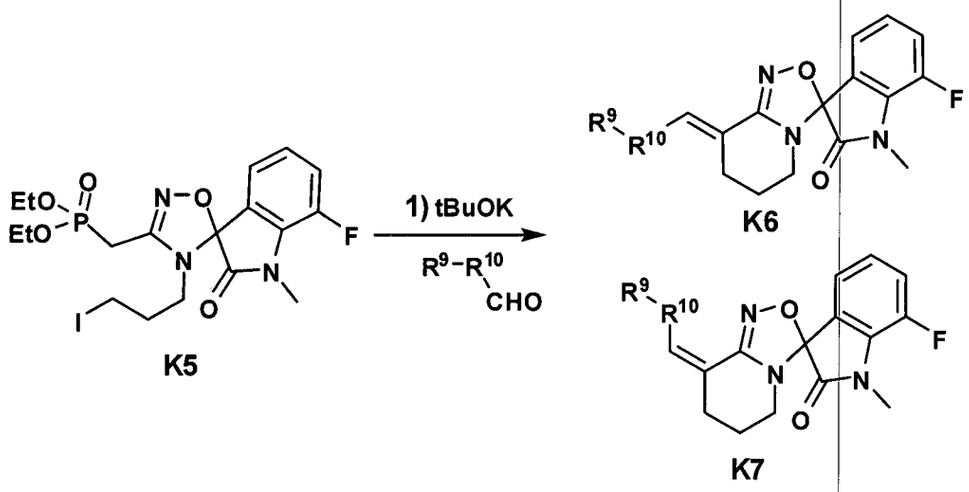
K2 K3



K3 K4



K4 K5



Método K, Etapa 1

Una mezcla de 7-fluoro-1-metilisatina (**K1**, 3,54 g, 19,8 mmol) y 3-(ter-butildifenilsililoxi)propan-1-amina (6,90 g, 22,0 mmol) en EtOH (50 mL) se calentó a 60 °C durante 2 h, luego se concentró para dar 9,55 g (100%) de producto **K2**.

Método K, Etapa 2

A una solución de 2-(hidroxiimino)etilfosfonato de 3-dietilo (3,90 g, 20,0 mmol) en DMF (40 mL) a 0 °C se añadió N-bromosuccinimida (3,55 g, 20,0 mmol en DMF (10 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h 30, luego se añadió una solución de producto de la Etapa 1 (9,55 g, 19,8 mmol) y trietilamina (2,80 mL, 20,0 mmol) en DCM (15 mL). La reacción se agitó 1 h 30 a 0 °C, luego se elaboró con 1:1 Et_2O/AcEt y salmuera. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluida con hexanos/EtOAc 99:1 a EtOAc) para dar 5,55 g (42%) de producto **K3**.

Método K, Etapa 3

A una mezcla de producto **K3** (5,55 g, 8,31 mmol) en THF (50 mL) se añadió TBAF 1 N en THF (10,0 mL, 10,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentrar, el residuo se extrajo en EtOAc y HCl glacial 0,2 N y salmuera, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluida con DCM/MeOH 100:0 a 80:20) para dar 2,57 g (72%) de producto **K4**.

Método K, Etapa 4

A una solución de producto **K4** (2,57 g, 6,00 mmol) en DCM (40 mL) a 0 °C se añadió cloruro de metansulfonilo (605 uL, 7,78 mmol) seguido de trietilamina (1,25 mL, 9,00 mmol) y la reacción se agitó 10 min a temperatura ambiente. La mezcla final se diluyó con NH4Cl sat., se extrajo con DCM, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluida con EtOAc/MeOH 100:0 a 80:20) para dar 2,32 g (76%) del mesilato intermediario. Este intermediario se trató con LiI (1,60 g, 12 mmol) y CaCO3 (1,20 g, 12,00 mmol) en acetonitrilo (40 mL) y se trató 1 h a 80 °C, luego se diluyó con Na2S2O3 sat. y NaHCO3 sat., se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró, luego se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluida con EtOAc/MeOH 100:0 to 80:20) para dar 1,97 g (80%) de producto **K5**.

Método K, Etapa 5

A una solución de producto **K5** (1,95 g, 3,60 mmol) en THF (25 mL) a 0 °C se añadió tBuOK 1 N en THF (3,80 mL, 3,80 mmol) y la reacción se agitó durante 15 min. Luego se añadió 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (780 mg, 3,60 mmol) seguido, 5 min después, de tBuOK 1 N en THF (3,80 mL, 3,80

mmol). La reacción se agitó durante 1 h a 0 ºC, luego se vertió en salmuera semisaturada, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluida con DCM/MeOH 100:0 a 80:20) para dar 1,44 g de producto en forma en forma de una mezcla racémica Z (**K6**) y E (**K7**).

La mezcla (700 mg) se purificó por HPLC con una columna Chiracel OD (eluida con hexanos/isopropanol 15:85) para dar, en orden de elución:

El compuesto K(6), (Z) isómero, enantiómero 1, 103 mg: [α]D = -69,1 (c = 1, DCM); ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) para (-)-**K6**: δ 7,86 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,90-2,10 (m, 2H); LCMS (MH^+) = 474,42; tiempo de retención = 3,21 min.

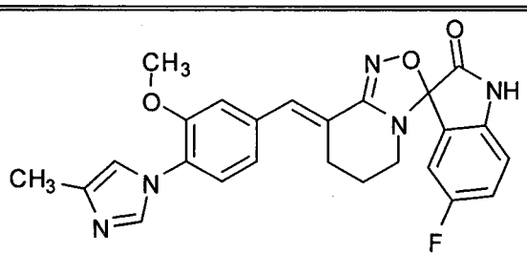
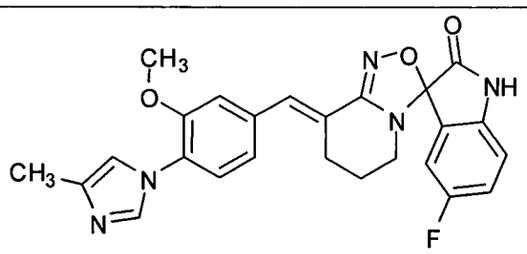
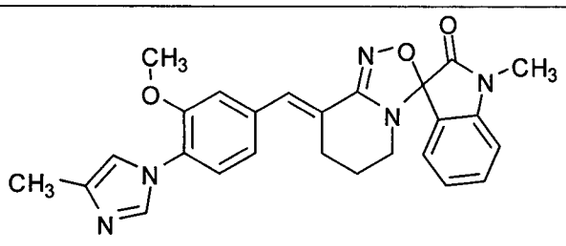
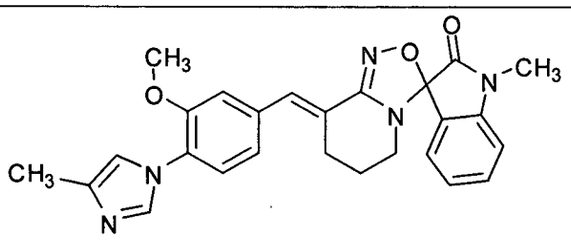
El compuesto K(7), (E) isómero, enantiómero 1, 216 mg: [α]D = -31,5 (c = 1, DCM); ^{1}H RMN ($CDCl_3$ 400 MHz) para (-)-**K7**: δ 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,00-7,20 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,85-2,00 (m, 2H); LCMS (MH^+) = 474,42; tiempo de retención = 3,12 min.

El compuesto K(7), (E) isómero, enantiómero 2 para (**K7**), 149 mg: [α]D = +39,5 (c = 1, DCM); ^{1}H RMN idéntico al isómero (E), enantiómero 1; LCMS (MH^+) = 474,42; tiempo de retención = 3,09 min.

El compuesto K(6), isómero (Z), enantiómero 2 (**K6**), 85 mg: [α]D = +76,1 (c = 1, DCM); ^{1}H RMN idéntico al isómero (Z), enantiómero 1; LCMS (MH^+) = 474,42; tiempo de retención = 3,09 min.

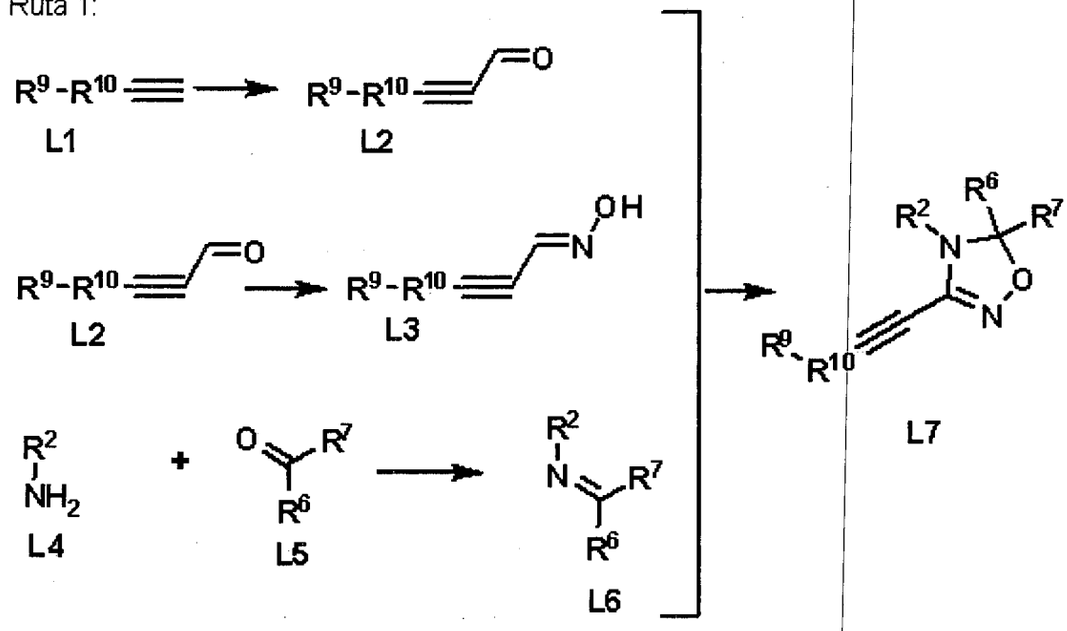
Los compuestos en la Tabla 13 se sintetizaron usando un método similar a aquellos del Método K. En la Tabla 13, "#" significa número de compuesto. Además, en la Tabla 13, "E" significa enantiómero.

Tabla 13

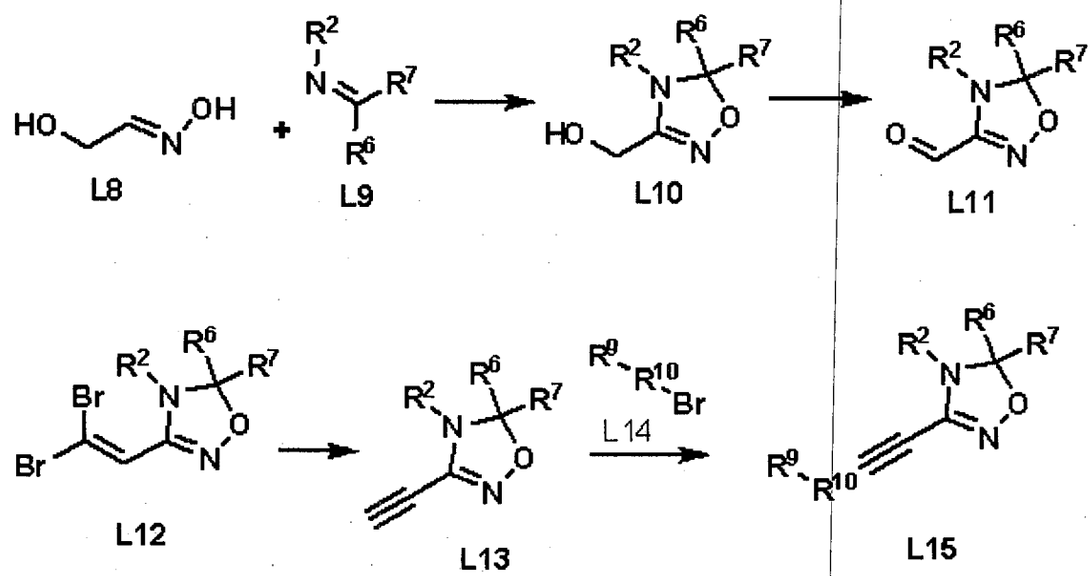
#	Estructura	Tiempo de ret. (min)	Masa obs.	
158		2,9	460	E
159		2,7	460	E
160		6	456	E
161		6	456	E

Método L

Ruta 1:



Ruta 2:



Si se siguiera un procedimiento similar al del Método A, se podrían preparar los compuestos L7 y L10.

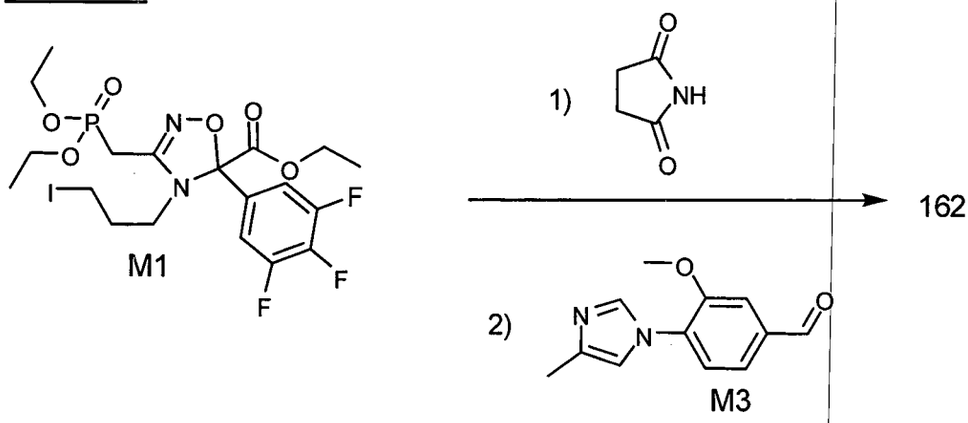
Si se siguiera la ruta 2, se convertiría L10 en L7.

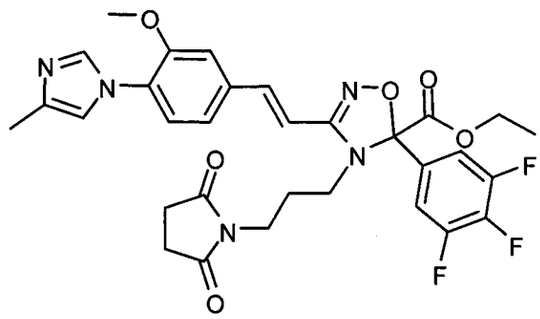
Si se tratara L10 (1 equiv) con un reactivo de peryodinano de Dess-Martin (1,2 equiv) en DCM a temperatura ambiente, se obtendría L11 después de una elaboración acuosa y cromatografía.

Si se añadiera n-BuLi a una solución en THF de CBr_4 a -78 °C y después de 30 minutos a una solución de THF L11 gota a gota y se calentara la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, seguido por elaboración acuosa, se obtendría L12. Si se tratara L12 con 1 equiv de n-BuLi, entonces se obtendría L13 después de una elaboración acuosa y purificación.

Si se tratara L13 con bromuro L14 en tolueno en presencia de trietilamina, $Pd(PPPh_3)_4$ y CuI, se obtendría L7 después de una elaboración acuosa y cromatografía.

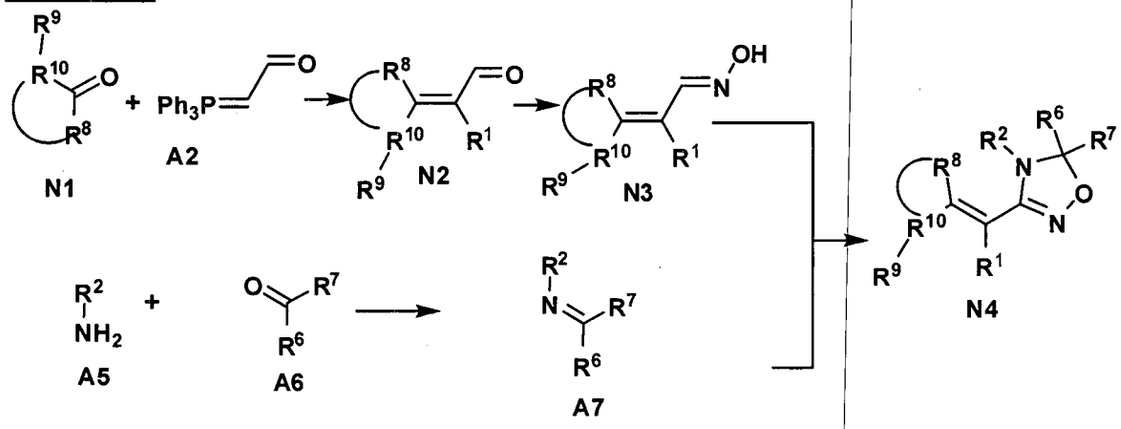
Método M



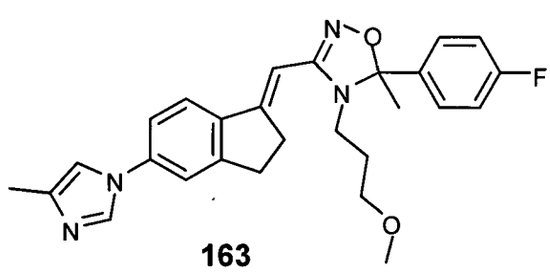
162 = 

Se añadió lentamente NaH (0,09 g) a una solución agitada de **M1** (obtenida usando un método similar al Método B que llevó a **B5**, 1,07 g) y succinimida (1 eq.) en 50 mL de THF anhidro a -20 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó entre -20 ºC y 0 ºC durante 1 h, luego a 50 ºC durante 24 h. Luego se enfrió hasta 0 ºC antes de añadir NaH (0,09 g) y aldehído **M3** (0,39 g en 10 mL de THF anhidro) a la mezcla. Después de agitar a 0 ºC durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante 24 h, la reacción se neutralizó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NH_4Cl y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por una columna flash de gel de sílice y se eluyó con MeOH/DCM para dar 0,14 g de **162**.

Método N:

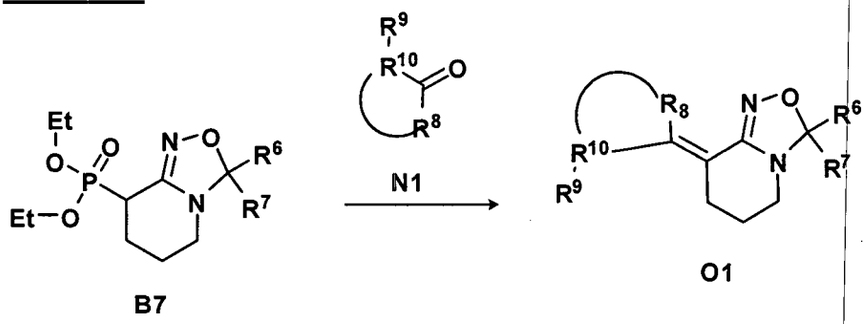


Si se hiciera reaccionar el compuesto **N1** (en donde **N1** es 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, es decir, R^9 es 4-(4-metilimidazol-1-ilo) y R^{10} y R^8, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo indanona, ver, por ejemplo, CA:125460-31-3) con el compuesto **A2,** según los procedimientos similares al Método A etapa 1 y etapa 2, se obtendrían los compuestos **N2** y **N3** (en donde R^1 es H). Si se hiciera reaccionar **N3** con el compuesto **A7** (en donde R^2 es 3-MeO-propilo, R^6 es Me y R^7 es p-F-fenilo), según un procedimiento similar al Método A etapa 4, se obtendría el compuesto **N4** (es decir, (E)-5-(4-fluorofenil)-4-(3-metoxipropil)-5-metil-3-((5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)metil)-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol, identificado como compuesto 163 que sigue).

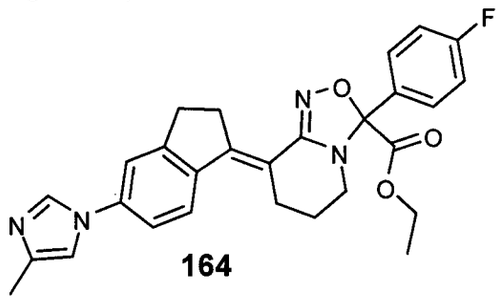


163

Método O

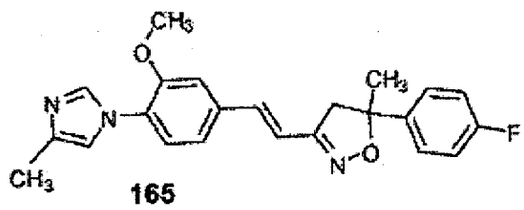


Si se hace reaccionar el compuesto **B7** (en donde R^6 es p-F-fenilo y R^7 es carboetoxilo) con el compuesto **N1** (en donde **N1** es 5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona, es decir, R^9 es 4-(4-metilimidazol-1-ilo) y R^{10} y R^8, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo indanona, ver, por ejemplo, CA:125460-31-3), según un procedimiento similar al Método B etapa 6, se obtendría el compuesto **O1** (es decir, (E)-etil 3-(4-fluorofenil)-8-(5-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)-5,6,7,8-tetrahidro-3H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato, identificado como compuesto 164 siguiente).

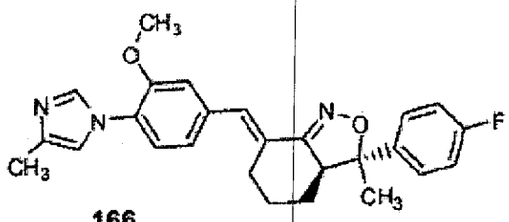


164

Compuestos 165, 166 y 167.



165



166

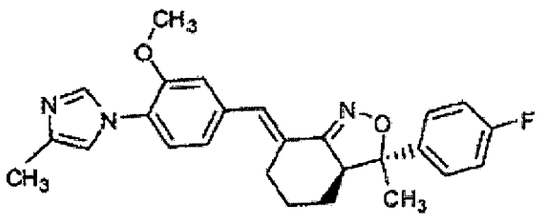
Masa obs. 392,2

Tiempo de retención (min) 2,98

Masa obs. 432,2

Tiempo de retención (min) 3,24

y



Masa obs. 432,2

Tiempo de retención (min) 3,3

se prepararon usando procedimientos similares a aquellos del Método A. Así, otra forma de realización de esta invención se refiere a compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo que consiste en los compuestos 165, 166 y 167. Otra forma de realización de esta invención se refiere a compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo que consiste en los compuestos 1 a 167. Otra forma de realización se refiere al compuesto 165. Otra forma de realización se refiere al compuesto 166. Otra forma de realización se refiere al compuesto 167.

Ensayo:

Reacción de secretasa y análisis Aβ en células enteras: se trataron células HEK293 que sobreexpresan APP con mutaciones suecas y londinenses con los

compuestos especificados durante 5 horas a 37 °C en 100 ml de medio DMEM con 10% de suero bovino fetal. Al final de la incubación, se midieron Aβ, Aβ40 y Aβ42 total usando electroquimioluminiscencia (ECL) en base a inmunoensayos sándwich. Se determinó Aβ total usando un par de anticuerpos TAG-W02 y biotina-4G8, se identificó Aβ40 con pares de anticuerpos TAG-G2-10 y biotina-4G8, mientras que Aβ42 se identificó con TAG-G2-11 y biotina-4G8. La señal de ECL se midió usando un Sector Imager 2400 (Meso Scale Discovery).

Análisis MS de perfil de Aβ: se determinó el perfil de Aβ en medio acondicionado usando espectrometría de masa con desorción/ionización láser de superficie mejorada (SELDI). El medio acondicionado se incubó con anticuerpo W02 recubierto con disposición PS20 ProteinChip. Los espectros de masa de Aβ capturados en la disposición se leyeron en el lector SELDI ProteinChip (Bio-Rad) de acuerdo con las instrucciones de fabricación.

Análisis de Aβ en CSF: Aβ en CSF de rata se determinó usando tecnología MSD tal como se describió con anterioridad. Se midió Aβ40 usando un par de anticuerpos Tag-G2-10 y biotina-4G8, mientras que se midió Aβ42 usando Tag-anti Aβ42 (Meso Scale Discovery) y biotina-4G8. La señal de ECL se midió usando Sector Imager 2400 (Meso Scale Discovery).

Análisis de MS de perfil Aβ: Para aislar productos *Aβ* del medio acondicionado, se cultivaron células que expresaban APP hasta el 90% de confluencia y se realimentaron con medio fresco con modulador de γ-secretasa. Los medios acondicionados, recogidos después de 16 h de incubación, se incubaron durante la noche con anticuerpo W02 en buffer RIPA (20 mM de Tris-HCl, pH 7,4, 150 mM de NaCl, 0,2% de Tween 20, 0,2% de Triton 100 y 0,2% de

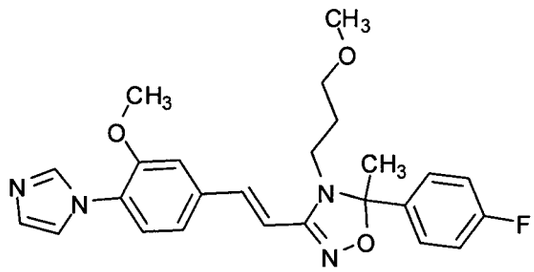
NP40). Se añadió proteína A más agarosa G (Calbiochem) a la reacción y la mezcla se endureció a temperatura ambiente durante otras 2 h. Las perlas de agarosa luego se recogieron por centrifugación y se lavaron 3 veces con buffer RIPA y dos veces con 20 mM de Tris (pH 7,4). Los péptidos inmunoprecipitados se eluyeron de las perlas con 10 µL de 10% de acetonitrilo/ 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA).

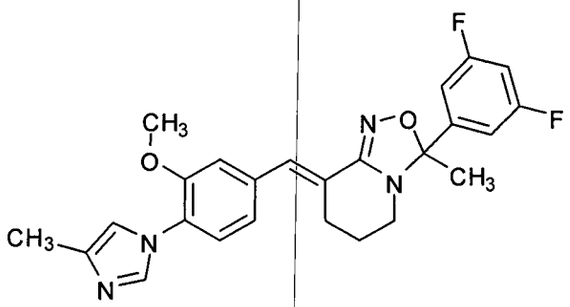
Se realizó un análisis espectrométrico de masa con deserción/ionización láser asistida con matriz (MALDI MS) de Aβ en un espectrómetro de masa Voyager-DE STR (ABI, Framingham, MA). El instrumento está equipado con un láser de nitrógeno por pulsos (337 nm). Se adquirieron espectros de masa en modo lineal con un voltaje de aceleración de 20 kV. Cada espectro presentado en este trabajo representas un promedio de 256 disparos de láser. Para preparar la solución de matriz de muestra, se mezcló 1 µL de muestra de Aβ inmunoprecipitada con 3 µL de solución saturada de ácido α-ciano-4-hidroxicinámico en 0,1% de TFA/acetonitrilo. La solución de matriz de muestra se aplicó luego a la placa de muestra y se secó a temperatura ambiente antes del análisis de espectrometría de masa. Todos los espectros se calibraron externamente con una mezcla de insulina bovina y ACT (18-39 clip).

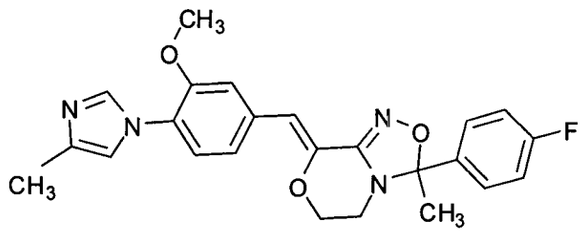
Los compuestos 1 a 162 tenían un IC_50 de Aβ42 de aproximadamente 10 nM a 21,5 uM.

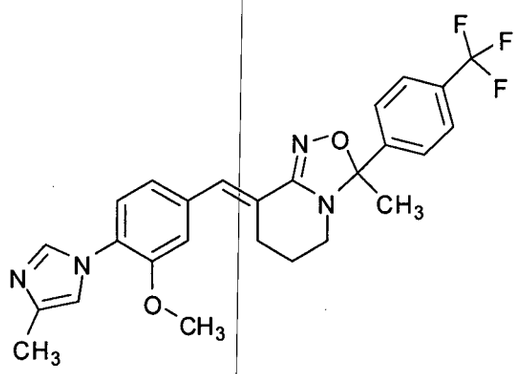
Los compuestos en la Tabla 14 tenían un IC_50 de Aβ42 de aproximadamente 10 nM a 10 uM y una relación IC_50 de Abtotal/Aβ42 de aproximadamente 5 a 1000.

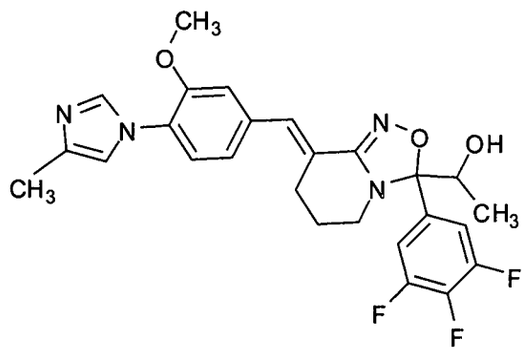
Tabla 14

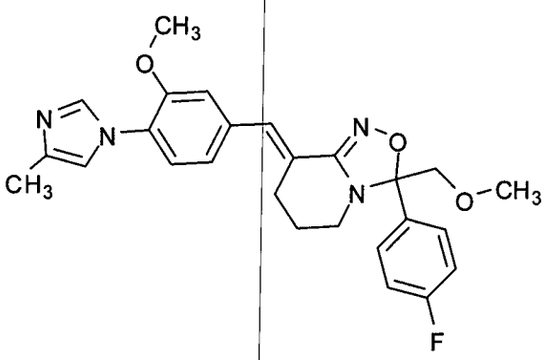


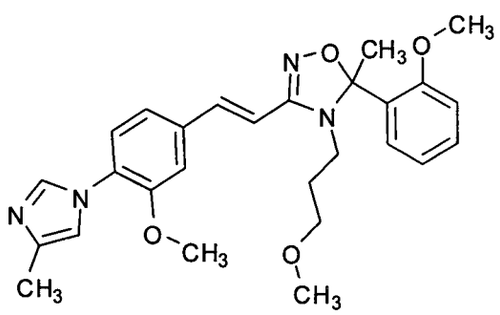


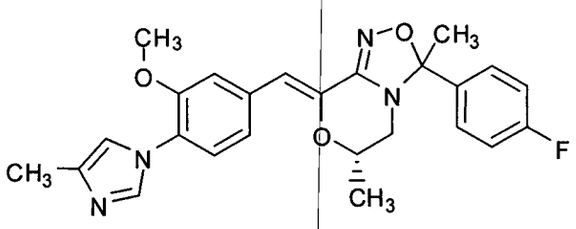


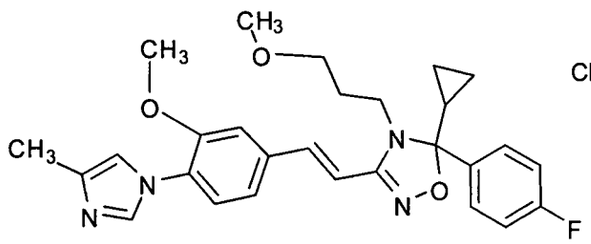


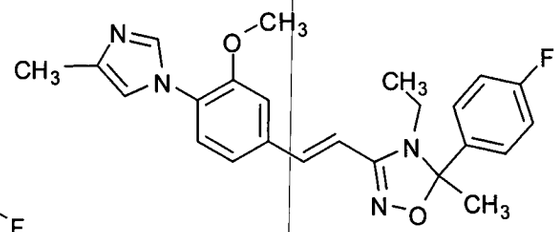


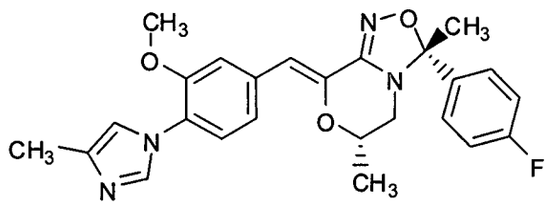


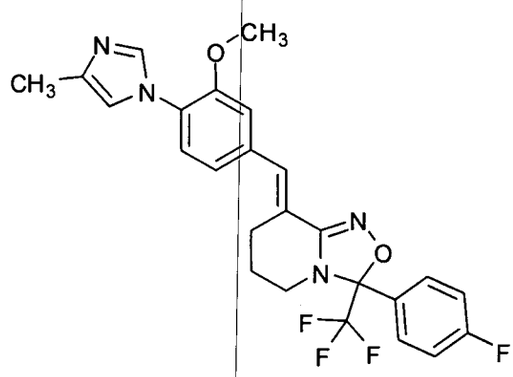


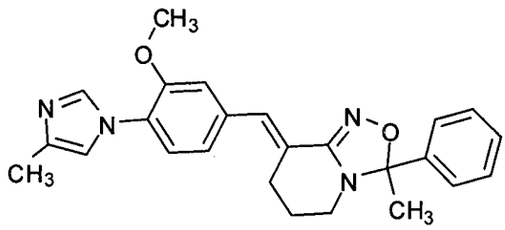


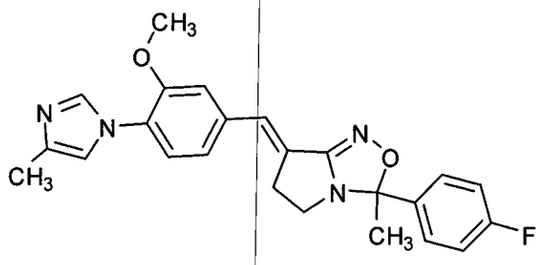


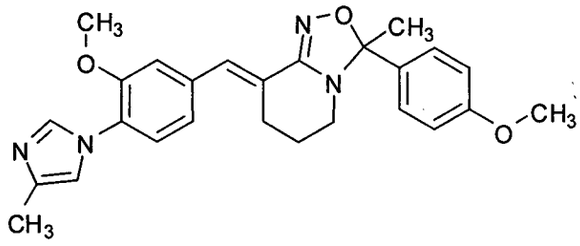


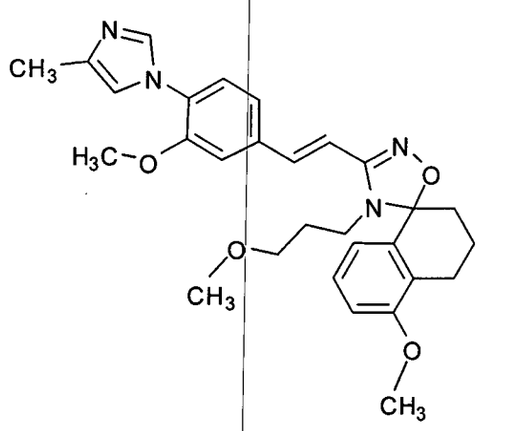


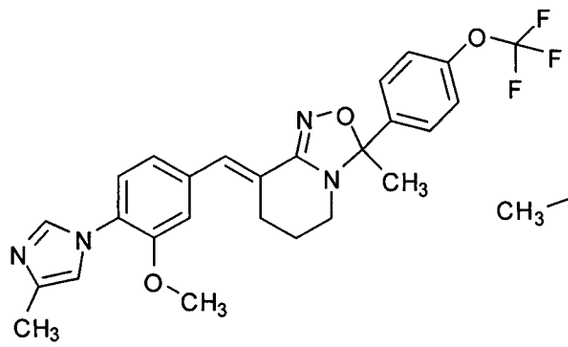


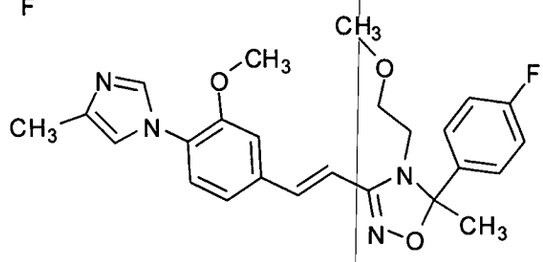


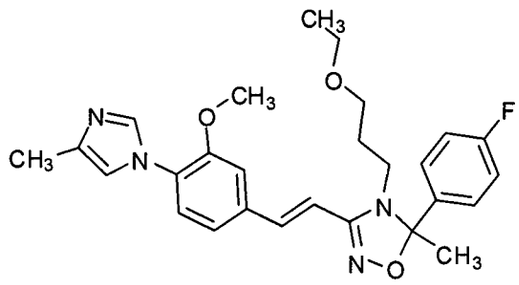


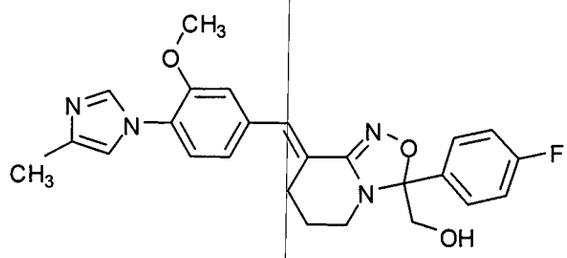


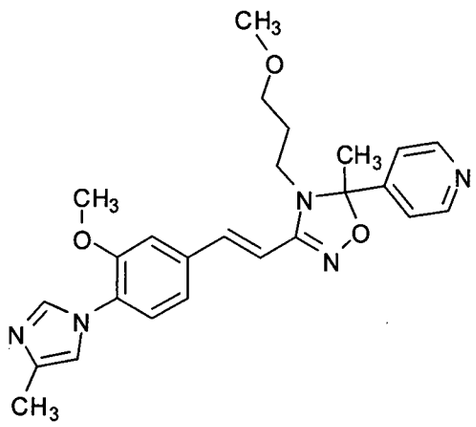


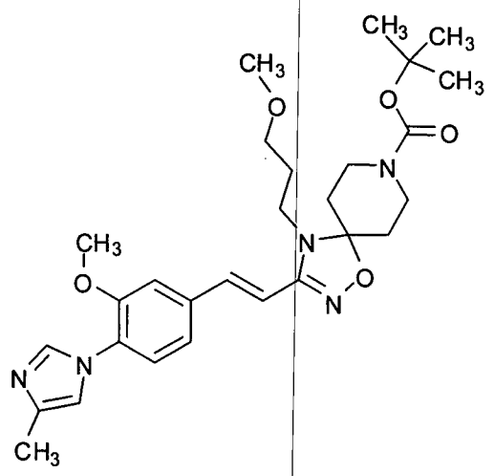


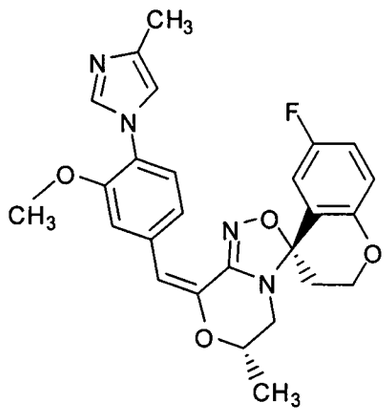


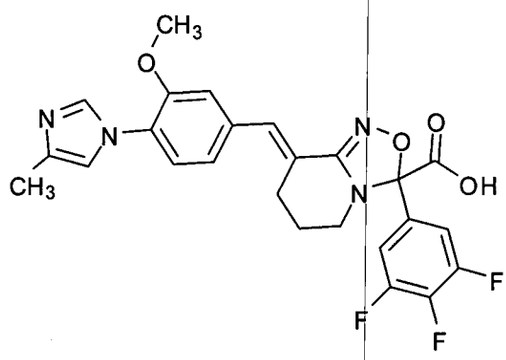


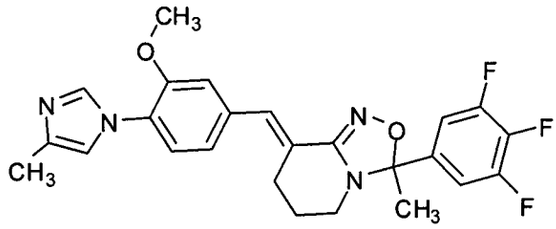


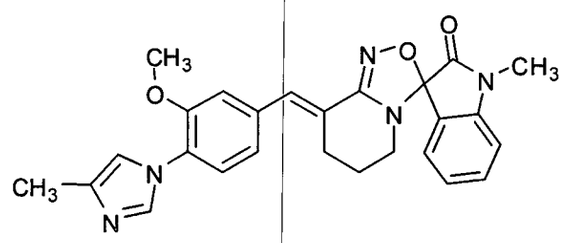


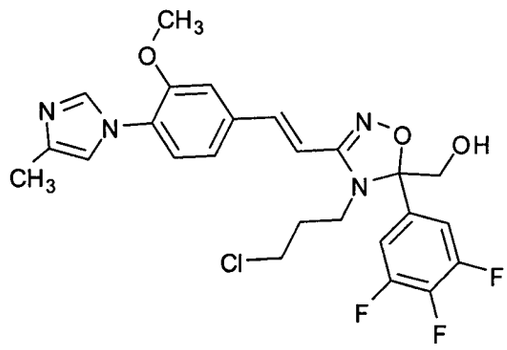


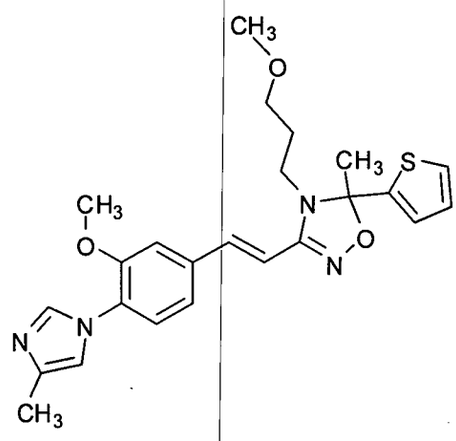


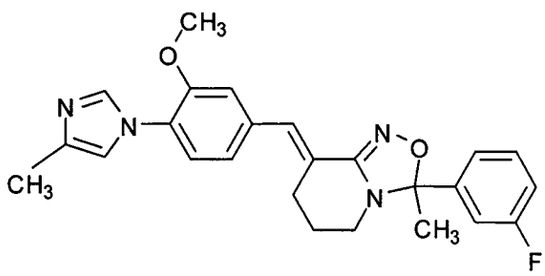


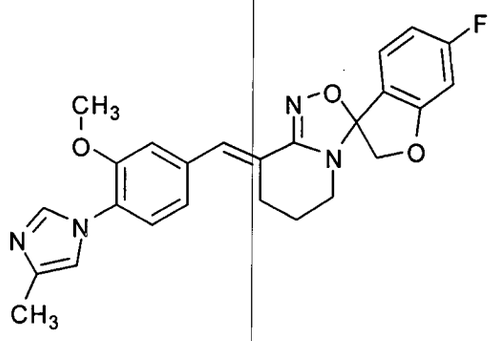


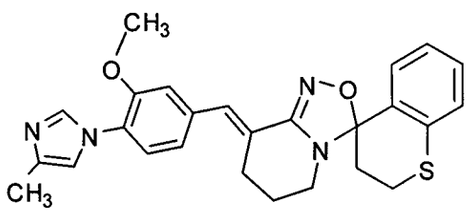


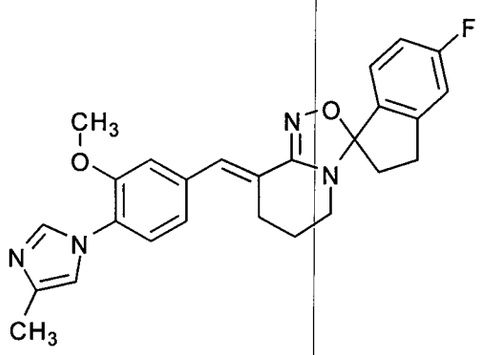


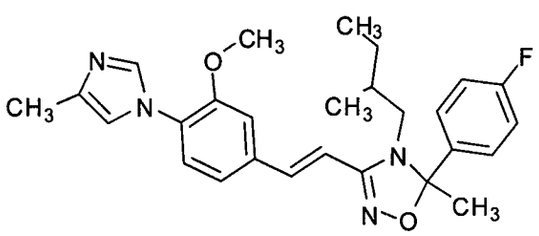


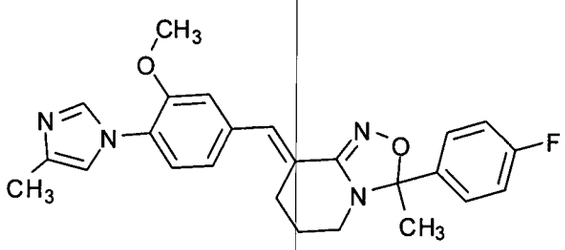


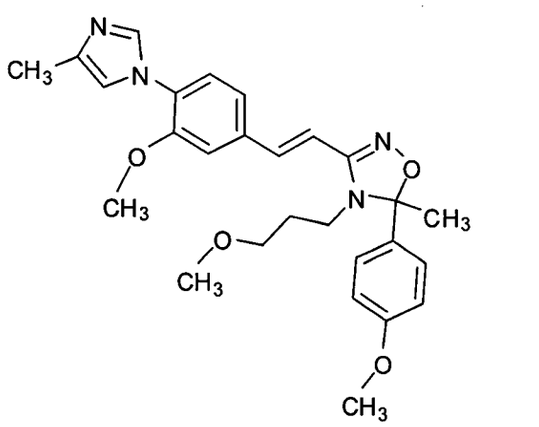


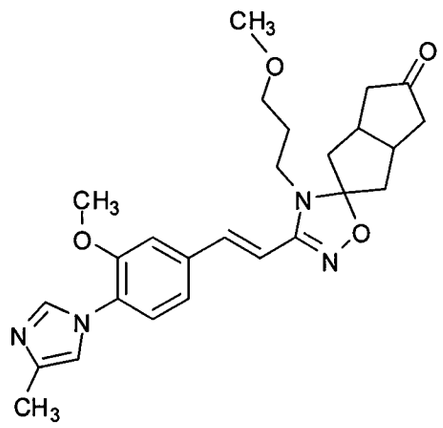


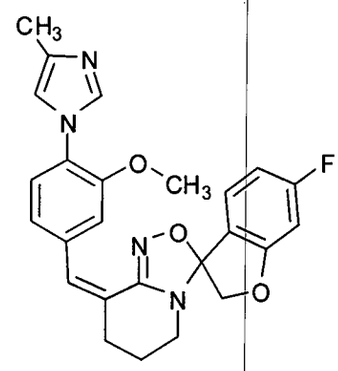


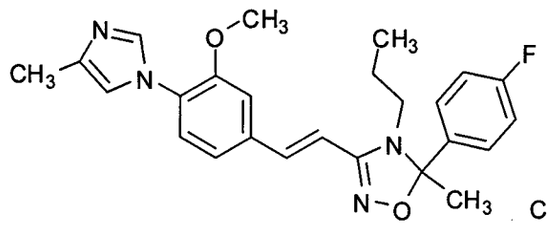


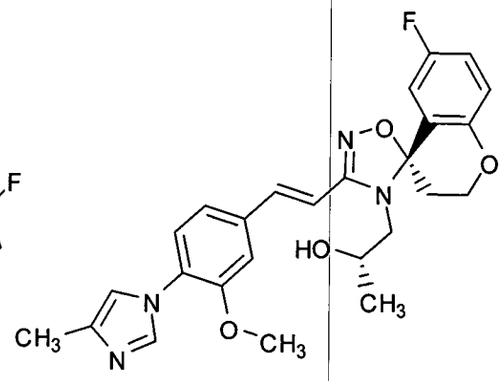


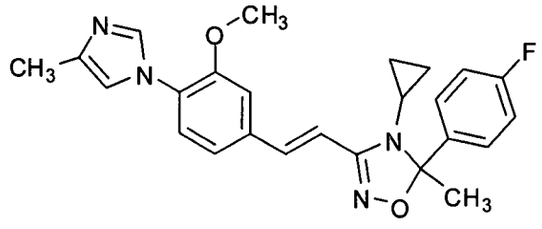


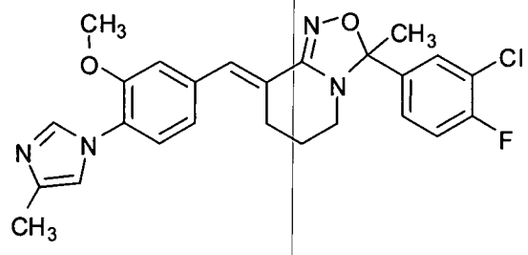


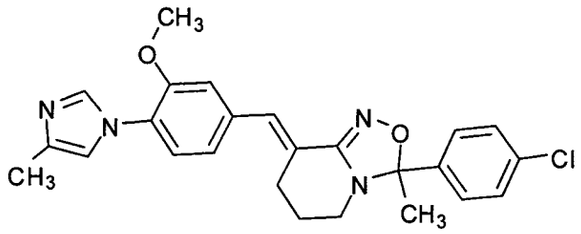


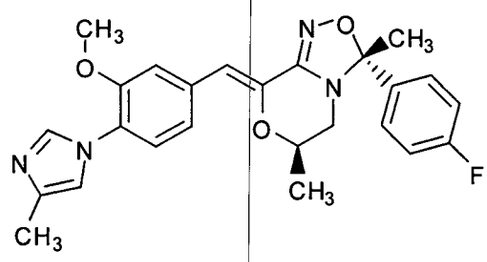


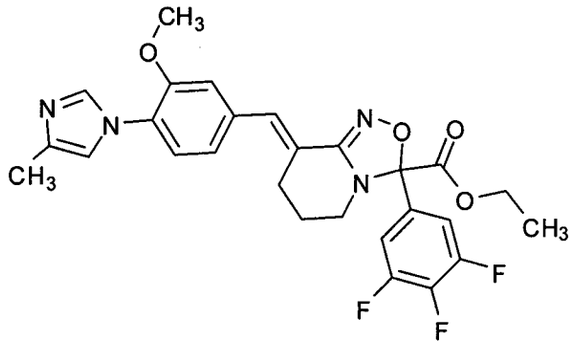


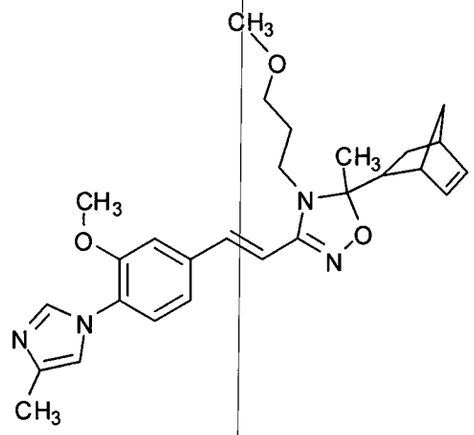


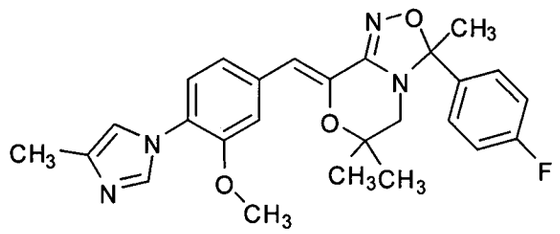


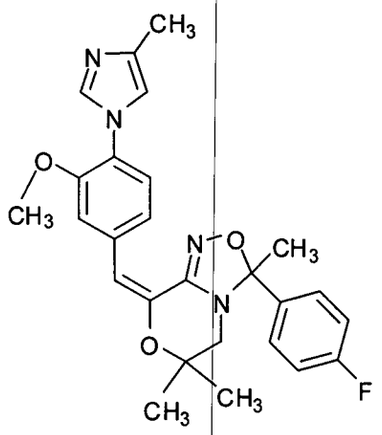


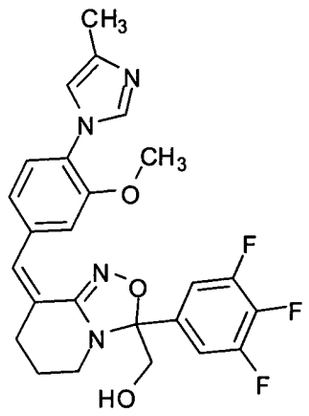


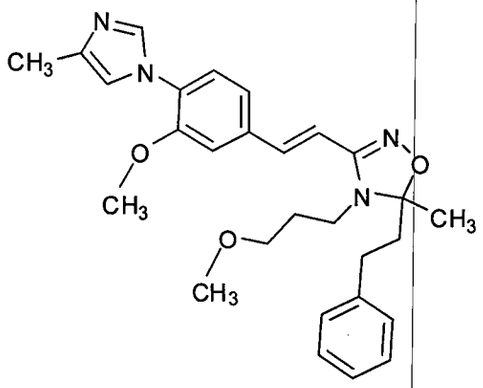


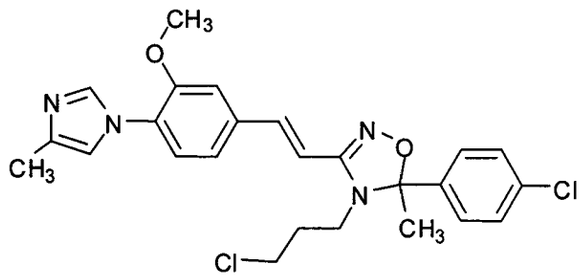


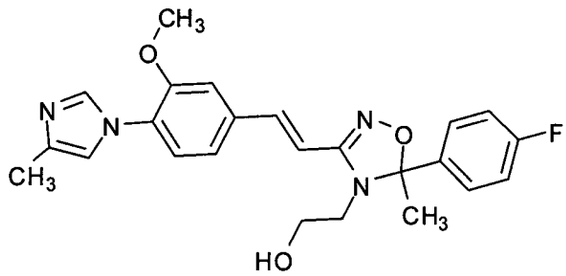


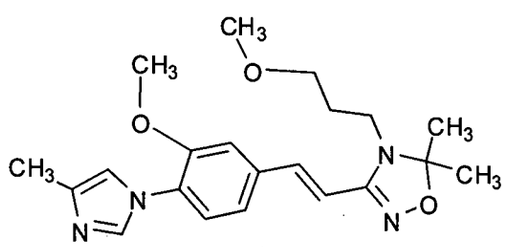


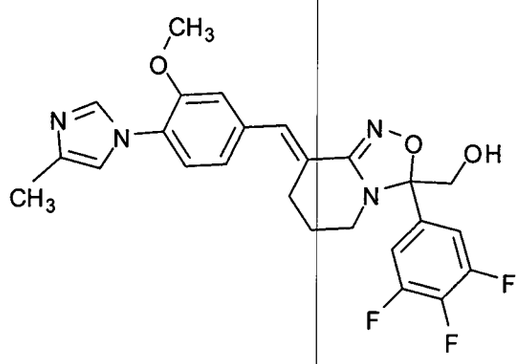


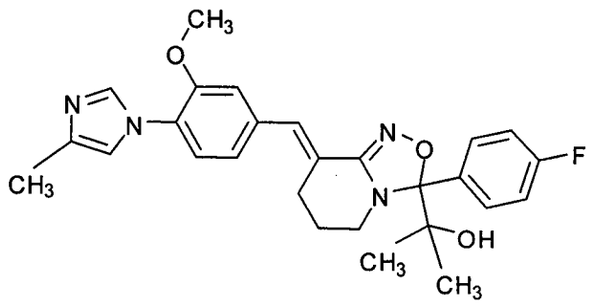


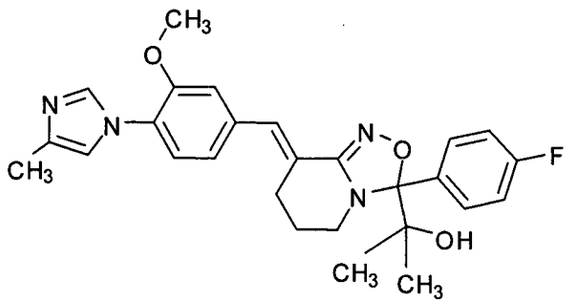


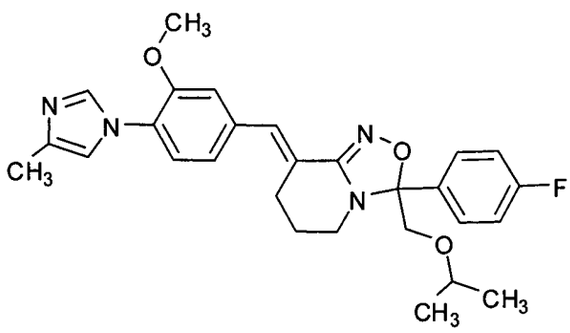


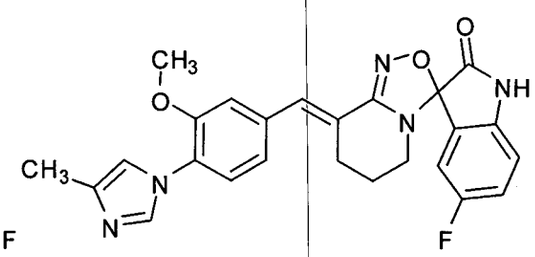


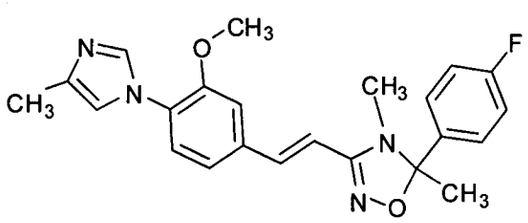


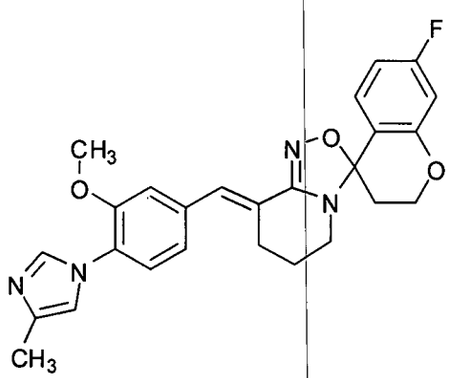


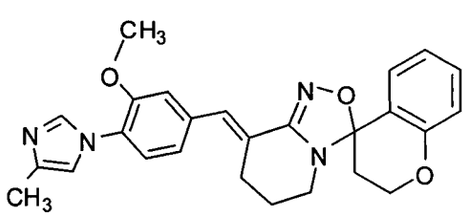


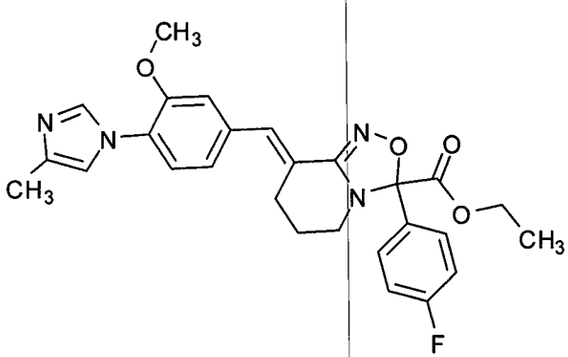


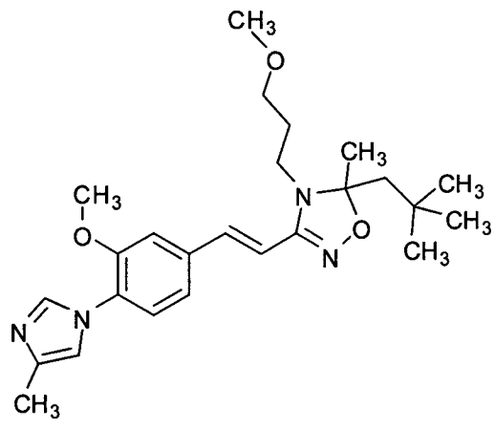


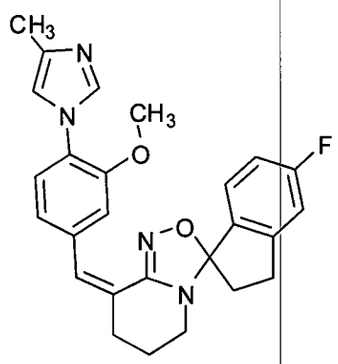


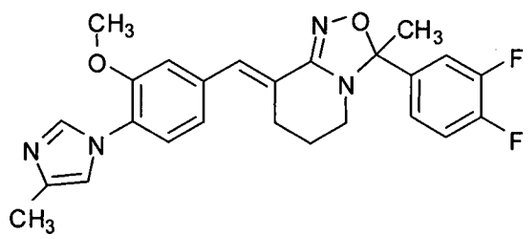


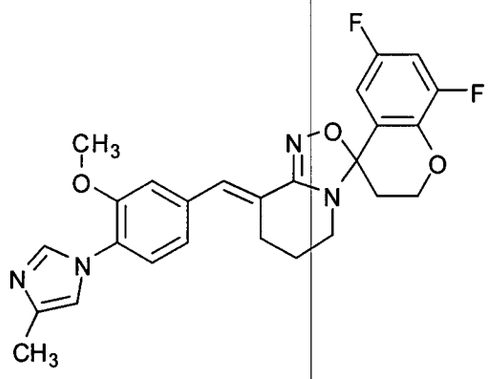


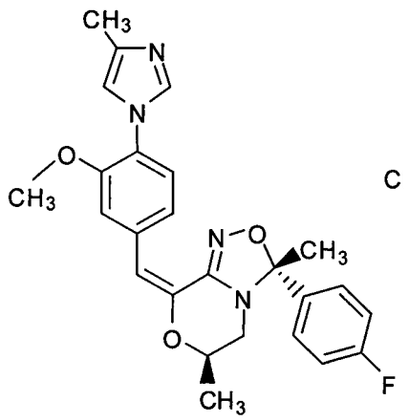


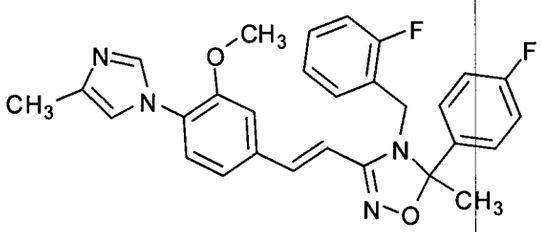


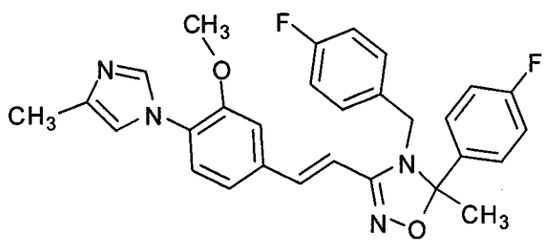


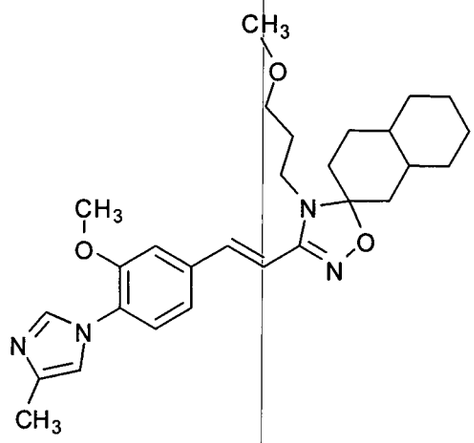


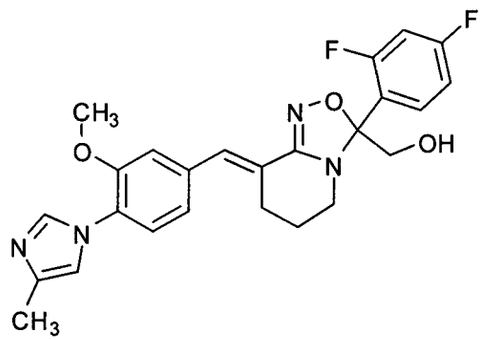


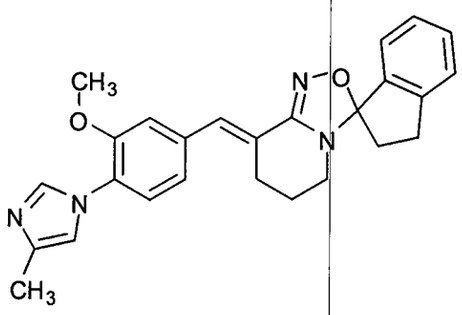


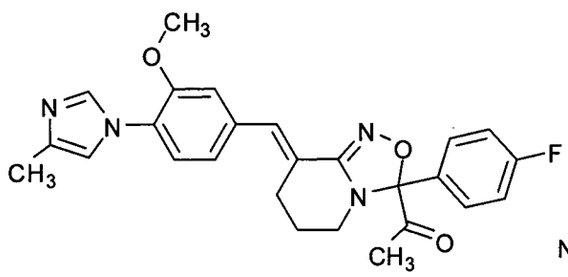


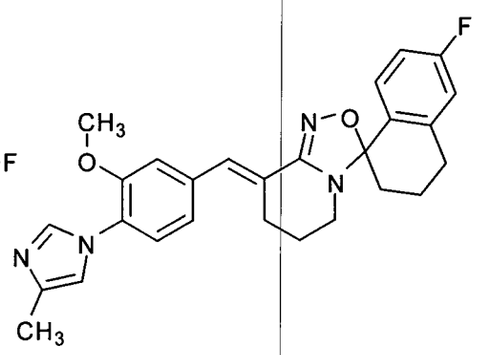


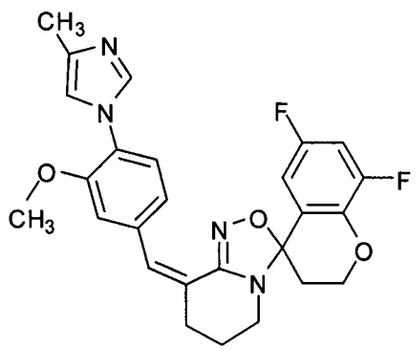


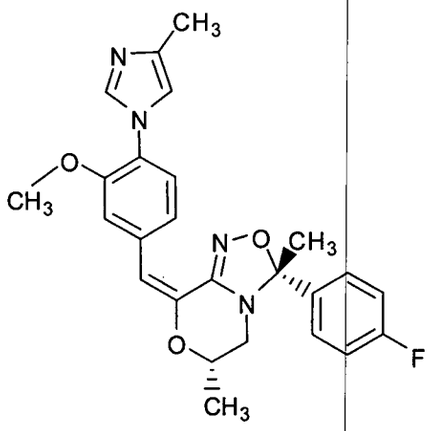


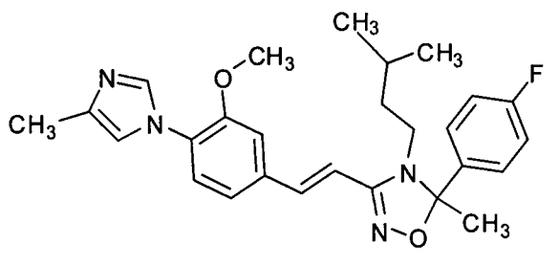


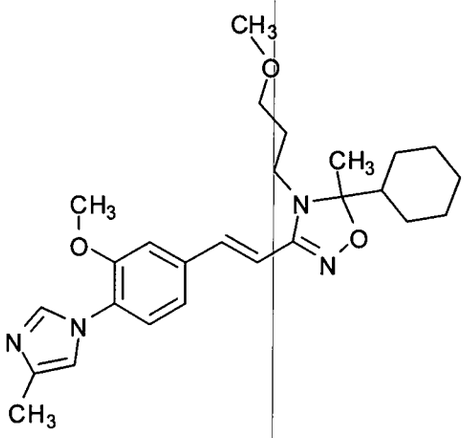


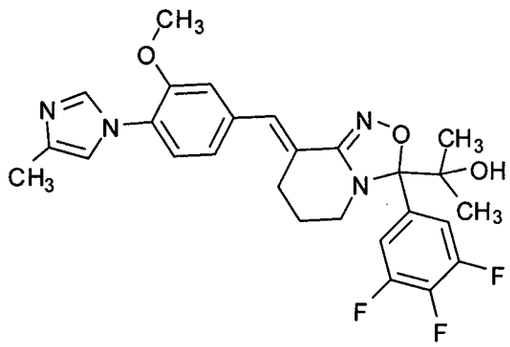


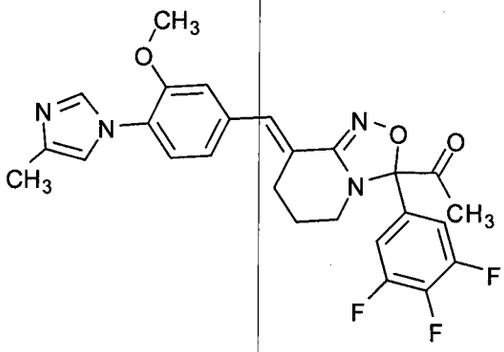


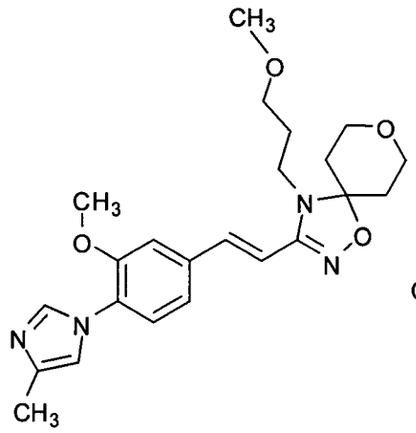


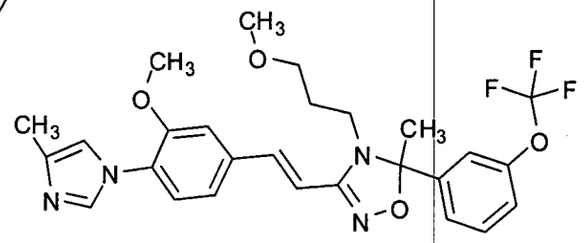


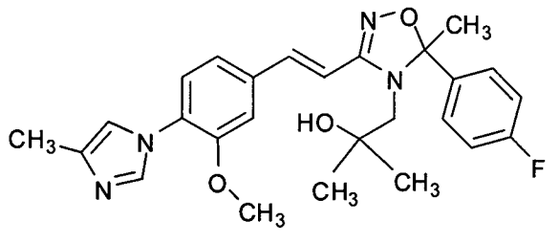


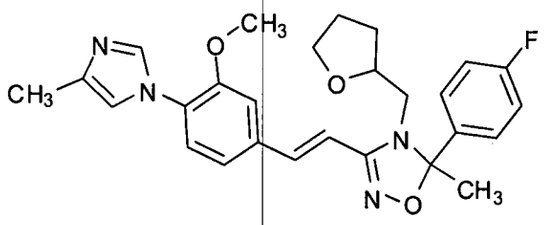










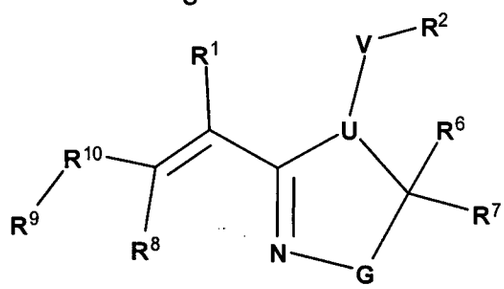


Mientras que la presente invención se describió junto con las formas de realización específicas establecidas con anterioridad, varias alternativas, modificaciones y otras de sus variaciones serán obvias para los especialistas en el arte. Todas estas alternativas, modificaciones y variaciones entran dentro del espíritu y el alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



fórmula I

en donde:

U es $\S\!\!-CR^5$ o N;

G es O o S;

V está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, O, -C(O)- y $N(R^{14})$;

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo y alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde

cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo y alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

o, de modo alternativo, R^1 y R^2 se pueden unir para formar un cicloalquilo C_5-C_8 o un resto de heterociclilo de 5-8 miembros, con cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

o, de modo alternativo, R^1 y R^8 se toman juntos para formar un enlace;

R^5, R^6 y R^7 pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en H, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo y alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo puede no estar sustituido o

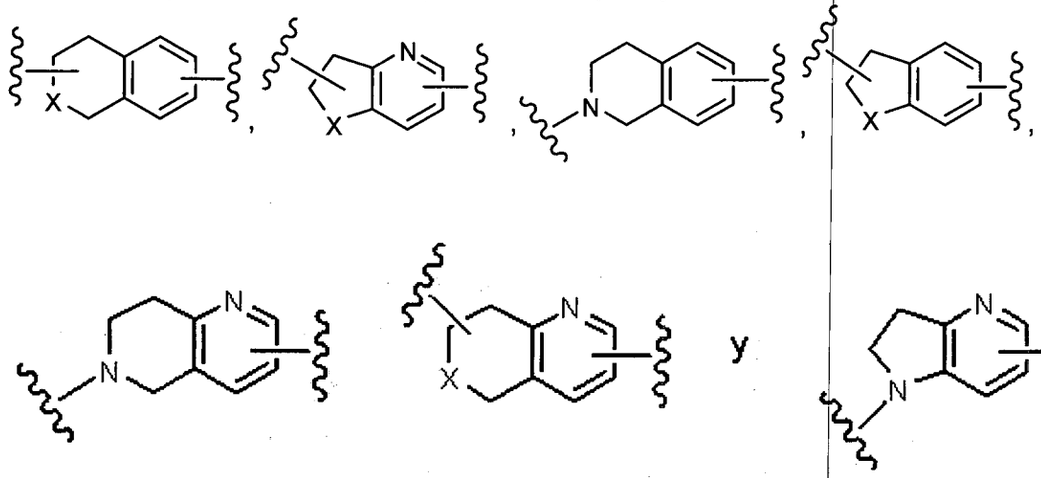
puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

o, de modo alternativo, R^6 y R^7 se pueden unir para formar un resto espirocíclico carbocíclico o un resto espirocíclico heterocíclico, en donde cada uno de dichos restos espirocíclicos carbocíclicos y restos espirocíclicos heterocíclicos puede estar: (i) no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo, o (ii) fusionado con un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde cada uno de dichos restos espirocíclicos carbocíclicos, restos espirocíclicos heterocíclicos, anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, halo, -CN, -OR^{15}, -$C(O)R^{15}$, -$C(O)OR^{15}$, -$C(O)N(R^{15})(R^{16})$, -SR^{15}, -$S(O)N(R^{15})(R^{16})$, -$CH(R^{15})(R^{16})$, -$S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, –$C(=NOR^{15})R^{16}$, -$P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, -$N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)R^{16}$, -CH_2-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$R^{15}$; -$CH_2N(R^{15})(R^{16})$, -$N(R^{15})S(O)R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -$N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, -$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$CH_2$-$N(R^{15})C(O)OR^{16}$, -$S(O)R^{15}$, -$N_3$, -$NO_2$ y -$S(O)_2R^{15}$, alquilo,

arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, con cada uno de dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo y los restos:



donde X es O, N(R^{14}) o S;

en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclil-heterociclilalquilo y los restos antes mencionados para R^{10} puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-

3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos indicados más abajo;
o, de modo alternativo, R^8 y R^{10}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico C_4-C_7 (por ejemplo, cicloalquilo), o un anillo heterociclilo de 4-7 miembros, o un anillo carbociclenilo C_4-C_7 (por ejemplo, cicloalquenilo), o un anillo heterociclenilo de 4-7 miembros; y en donde dicho anillo carbocíclico, anillo heterociclilo, anillo carbociclenilo o anillo heterociclenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} seleccionados de modo independiente;

R^9 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, alquenilo y alquinilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclialquilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos mostrados más abajo;

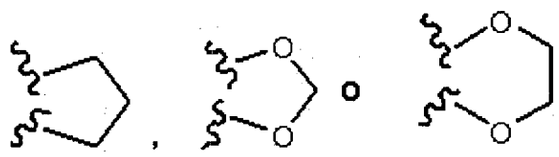
R^{14} está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -CN, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$ y $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$ y en donde cada uno de dichos grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes

seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en los restos indicados más abajo;

R^{15}, R^{16} y R^{17} están seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterociclilo, R^{18}-alquilo, R^{18}-cicloalquilo, R^{18}-cicloalquilalquilo, R^{18}-heterociclilo, R^{18}-heterociclilalquilo, R^{18}-arilo, R^{18}-arilalquilo, R^{18}-heteroarilo y R^{18}-heteroarilalquilo;

R^{18} son 1-5 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, $-NO_2$, halo, heteroarilo, $-CF_3$, -CN, $-C(O)R^{19}$, -C(O)OH, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2$-C(O)N(alquilo)$_2$, -C(O)N(alquil)(arilo), -C(O)N(alquil)(heteroarilo), $-SR^{19}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)NH_2$, -S(O)NH(alquilo), -S(O)N(alquil)(alquilo), -S(O)NH(arilo), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{19}$, $-S(O)_2$NH(heterociclilo), $-S(O)_2N(alquilo)_2$, $-S(O)_2$N(alquil)(arilo), $-OCF_3$, -OH, $-OR^{20}$, -O-heterociclilo, -O-cicloalquilalquilo, -O-heterociclilalquilo, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, -N(alquilo)$_2$, -N(arilalquilo)$_2$, -N(arilalquil)-(heteroarilalquilo), $-NHC(O)R^{20}$, $-NHC(O)NH_2$, -NHC(O)NH(alquilo), -NHC(O)N(alquil)(alquilo), -N(alquil)C(O)NH(alquilo), -N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo), $-NHS(O)_2R^{20}$, $-NHS(O)_2$NH(alquilo), $-NHS(O)_2$N(alquil)(alquilo), -N(alquil)$S(O)_2$NH(alquilo) y –N(alquil)$S(O)_2$N(alquil)(alquilo);

o, de modo alternativo, dos restos R^{18} en carbonos adyacentes se pueden unir para formar:



R^{19} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

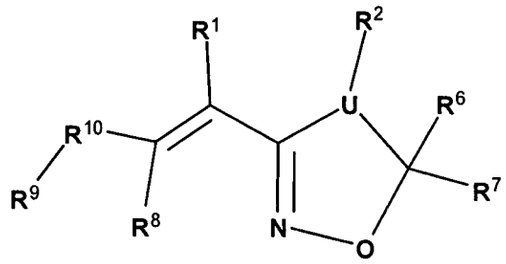
R^{20} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con halo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

en donde cada uno de los grupos espirocíclico carbocíclico, espirocíclico heterocíclico, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{14} no están sustituidos de modo independiente o están sustituidos con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$; $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ y $-S(O)_2R^{15}$;

en donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^{21} no están sustituidos de modo independiente o están sustituidos con 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,

heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-CF_3$, -CN, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, -alquil-$C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, -alquil-$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $-NO_2$, $-S(O)R^{15}$ y $-S(O)_2R^{15}$.

2. Un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, donde dicho compuesto tiene la estructura general mostrada en la fórmula:



en donde:

U es C o N-;

R^1 está seleccionado del grupo que consiste en: H, halo, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi;

R^2 está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi;

o, de modo alternativo, R^1 y R^2 se pueden unir para formar un cicloalquilo C_5-C_8 o un resto de heterociclilo de 5-8 miembros, con cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi;

R^6 y R^7 pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, en donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, -arilo y -heteroarilo;

o, de modo alternativo, R^6 y R^7 se pueden unir para formar un resto cíclico (espirocíclico) que puede estar opcionalmente sustituido o fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, con cada uno de dichos anillos arilo o heteroarilo no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo;

R^8 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, con cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo no sustituido u opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi;

R^{10} es arilo o heteroarilo, en donde cada uno de dichos arilo o heteroarilo puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi; y

R^9 es heteroarilo que puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

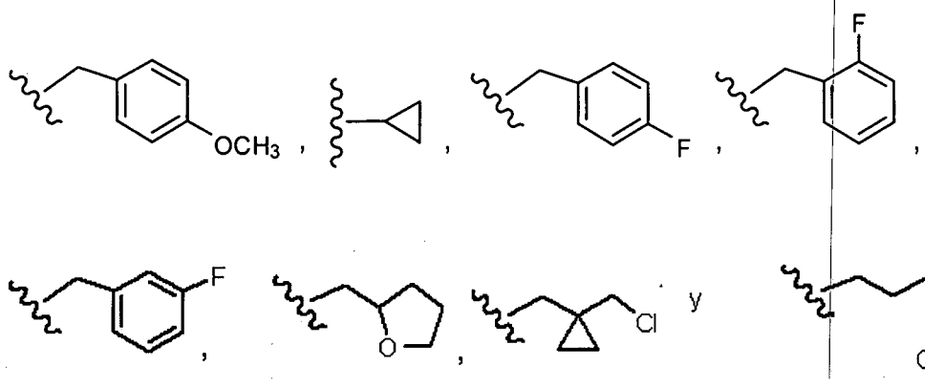
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde U es $C(R^5)$.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde U es N.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo, alcoxialquilo, (4-alcoxi)fenilmetilo y arilalquilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 está seleccionado del grupo que consiste en: metilo, 3-metoxipropilo, fenilmetilo y (4-metoxi)fenilmetilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 está seleccionado del grupo que consiste en: H, $-(CH_2)_3OCH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$,



8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde U es N y R^2 es 3-metoxipropilo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) R^1 está seleccionado del grupo que consiste en: H y alquilo, o

(b) R^1 está seleccionado del grupo que consiste en: H y metilo, o

(c) R^1 es metilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) R^1 y R^2 se unen para formar un anillo ciclopentilo que no está sustituido, o

(b) en donde R^1 y R^2 se unen para formar un anillo ciclopentilo que está sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi, o

(c) R^1 y R^2 se unen para formar un anillo ciclohexilo que no está sustituido, o

(d) R^1 y R^2 se unen para formar un anillo ciclohexilo que está sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo),$-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) U es N y R^1 y R^2 se unen para formar un anillo piperidinilo que incluye el N de U como el nitrógeno de dicho anillo piperidinilo, que no está sustituido, o

(b) U es N y R^1 y R^2 se unen para formar un anillo piperidinilo que incluye el N de U como el nitrógeno de dicho anillo piperidinilo, en donde dicho anillo piperidinilo está sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) U es N y R^1 y R^2 se unen para formar un anillo pirrolidinilo que incluye el N de U como el nitrógeno de dicho anillo pirrolidinilo, que no está sustituido, o

(b) U es N y R^1 y R^2 se unen para formar un anillo pirrolidinilo que incluye el N de U como el nitrógeno de dicho anillo pirrolidinilo, en donde dicho anillo pirrolidinilo está sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) U es N y R^1 y R^2 se unen para formar un anillo piperazinilo que incluye el N de U como un nitrógeno de dicho anillo piperazinilo, que no está sustituido, o

(b) U es N y R^1 y R^2 se unen para formar un anillo piperazinilo que incluye el N de U como un nitrógeno de dicho anillo piperazinilo, en donde dicho anillo piperazinilo está sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, cada uno seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo, cicloalquilo, $-C(O)OR^{15}$, alquilo sustituido con 1-3 halos, $-C(O)R^{15}$ y alquilo sustituido con $-OR^{15}$.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^6 está seleccionado del grupo que consiste en: H, metilo, metilo sustituido con –OH y metilo sustituido con OCH_3.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^7 está seleccionado del grupo que consiste en: (a) arilo sustituido con 1-3 restos R^{21}, (b) arilo sustituido con $-OR^{15}$, en donde R^{15} es (i) un alquilo sustituido con 1-3 halos, o (ii) alquilo, (c) arilo, (d) arilo sustituido con alquilo, en donde dicho alquilo está sustituido con 1-3 halos, (e) arilo sustituido con arilo, (f) alquilo, (g) heteroarilo, (h) arilalquilo y (i) cicloalquilo).

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

(a) R^7 es arilo, o

(b) R^7 es un fenilo no sustituido, o

(c) R^7 es un fenilo que está sustituido con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo, o

(d) R^7 es naftilo no sustituido, o

(e) R^7 es naftilo que está sustituido con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo, o

(f) R^7 es bifenilo no sustituido, o

(g) R^7 es bifenilo que está sustituido con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) R^6 es H y R^7 es un bifenilo que puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi, o

(b) en donde R^6 es metilo y R^7 es un bifenilo que puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi, o

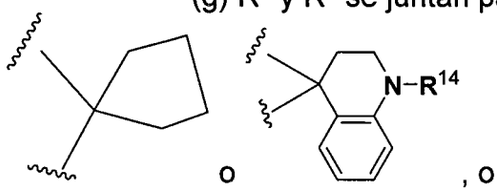
(c) R^6 es H y R^7 es un fenilo que puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi, o

(d) R^6 es metilo y R^7 es un bifenilo que puede no estar sustituido o puede estar opcionalmente sustituido, de modo independiente, con 1-4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi y alcoxi, o

(e) R^6 es alquilo sustituido con 1-5 restos R21 seleccionados de modo independiente, y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo, o

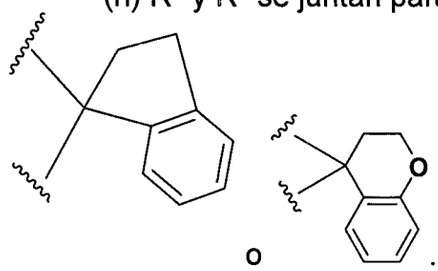
(f) R^6 es alquilo sustituido con un resto R^{21} y R^7 es fenilo sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, -CN, $-NH_2$, -NH(alquilo), $-N(alquilo)_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo,

(g) R^6 y R^7 se juntan para formar una unidad espirocíclica:



o , o

(h) R^6 y R^7 se juntan para forman una unidad espirocíclica:



o .

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^8 es H.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^8 es alquilo.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^8 es metilo.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{10} es arilo.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

(a) R^{10} es arilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21} seleccionados de modo independiente, o

(b) R^{10} es arilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21}, en donde cada resto R^{21} es el grupo $-OR^{15}$ igual o diferente, o

(c) R^{10} es arilo sustituido con 1 resto R^{21}, o

(d) R^{10} es arilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$, o

(e) R^{10} es arilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es alquilo, o

(f) R^{10} es arilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$, dicho R^{15} es alquilo y dicho alquilo es metilo.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) R^{10} es fenilo, o

(b) R^{10} es fenilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21} seleccionados de modo independiente, o

(c) R^{10} es fenilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21}, en donde cada resto R^{21} es el grupo $-OR^{15}$ igual o diferente, o

(d) R^{10} es fenilo sustituido con 1 resto R^{21}, o

(e) R^{10} es fenilo sustituido con un resto R^{21} y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$, o

(f) R^{10} es fenilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$ y dicho R^{15} es alquilo, o

(g) R^{10} es fenilo sustituido con un resto R^{21}, dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$, dicho R^{15} es alquilo y dicho alquilo es metilo.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{10} es heteroarilo.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde;

(a) R^9 es heteroarilo no sustituido,

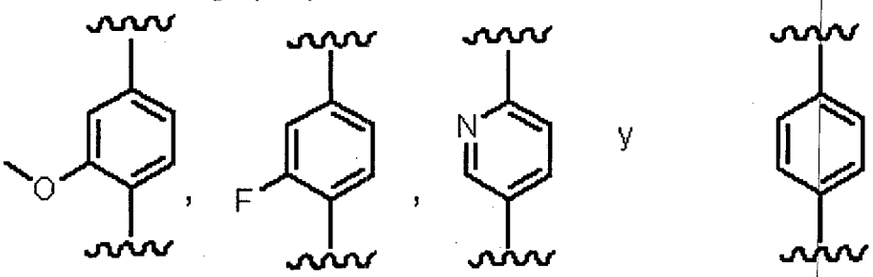
(b) R^9 es heteroarilo que está sustituido con 1-3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, donde cada sustituyente está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en grupos halo, alquilo, CN, NH_2, NH(alquilo), N(alquilo)$_2$, hidroxi y alcoxi, o

(c) R^9 es imidazol-1-ilo, o

(d) R^9 es 4-metil-imidazol-1-ilo, o

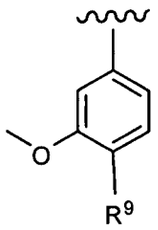
(e) R^9 es 5-cloro-4-metil-imidazol-1-ilo.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{10} está seleccionado del grupo que consiste en:



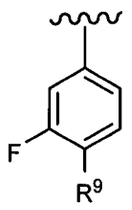
28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

(a) el resto $-R^{10}-R^9$ es:



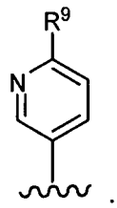
, o

(b) el resto $-R^{10}-R^9$ es:



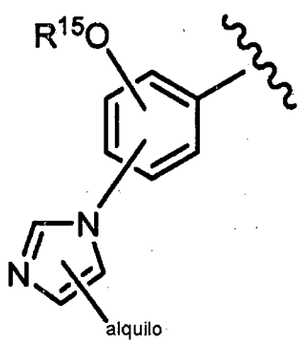
, o

(c) el resto $-R^{10}-R^9$ es:



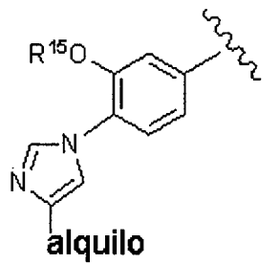
29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde;

(a) el resto R^9-R^{10} es:



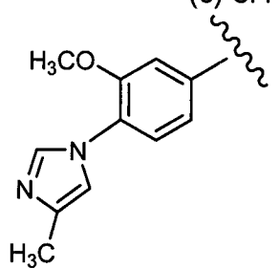
, o

(b) el resto R^9-R^{10} es:



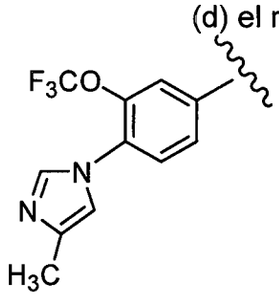
, o

(c) el resto R^9-R^{10} es:



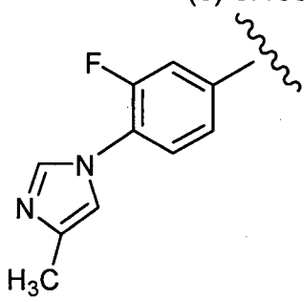
,

(d) el resto R^9-R^{10} es:



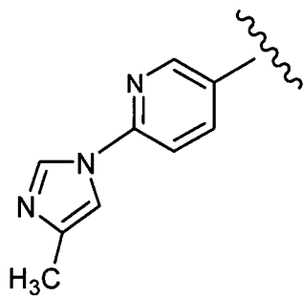
, o

(e) el resto R^9-R^{10} es:



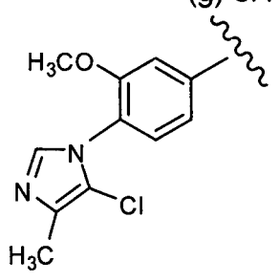
, o

(f) el resto R^9-R^{10} es:

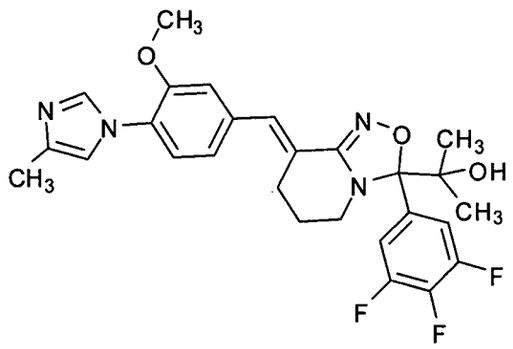


, o

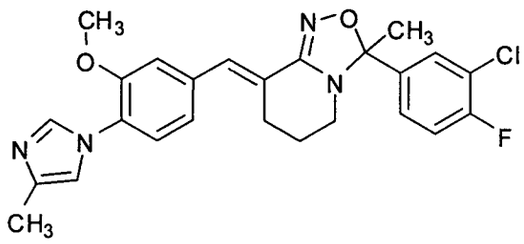
(g) el resto R^9-R^{10} es:



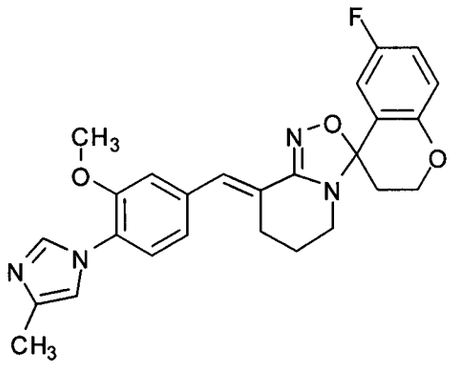
30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



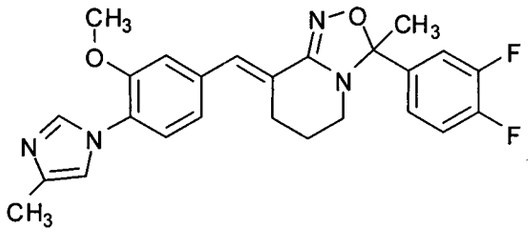
31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



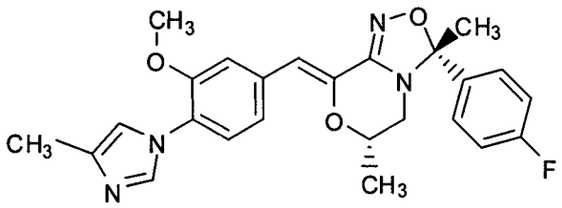
32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



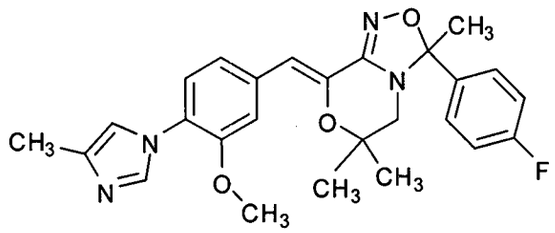
33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



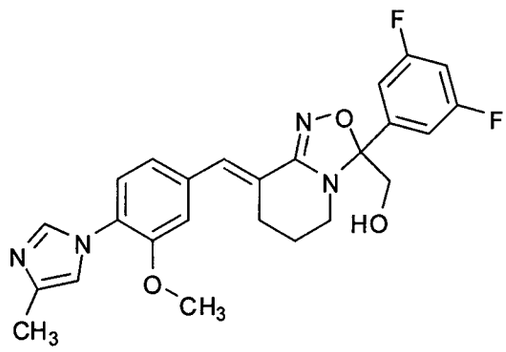
34. Otra forma de realización de esta invención se refiere al compuesto:



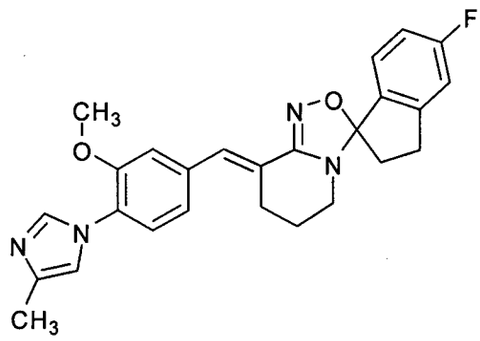
35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



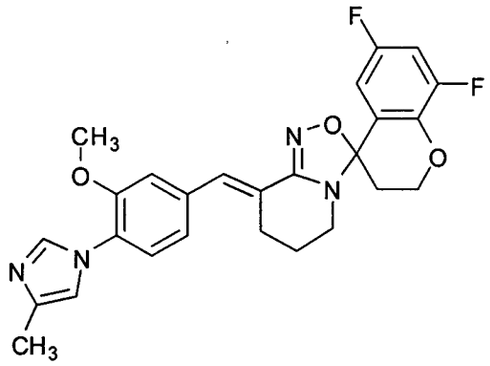
36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



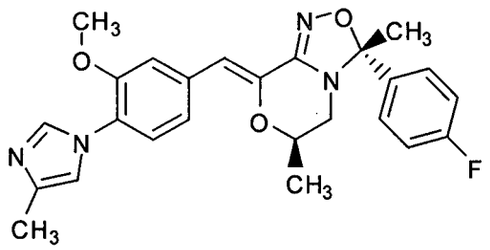
37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



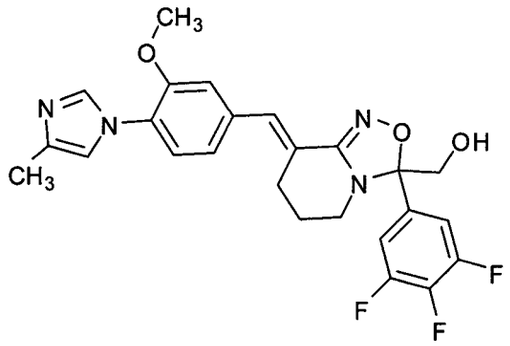
38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



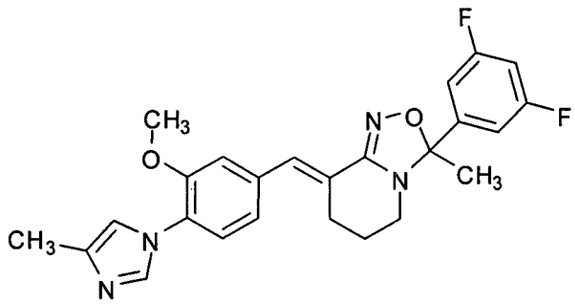
39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



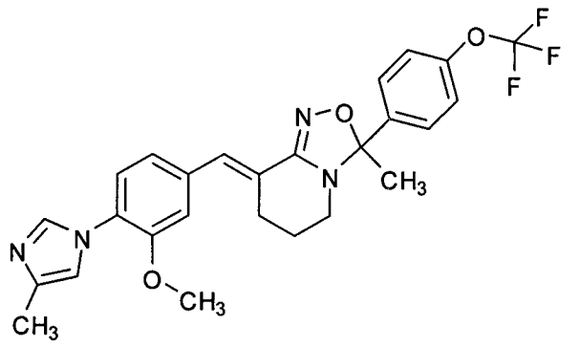
40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



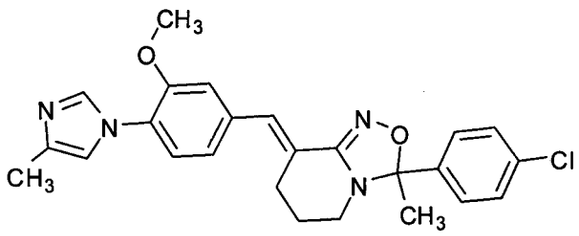
41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



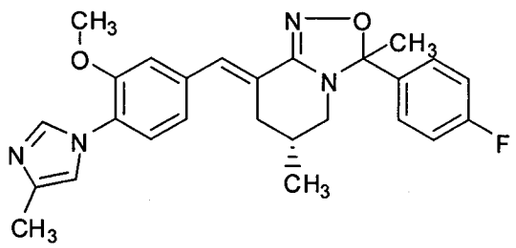
42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



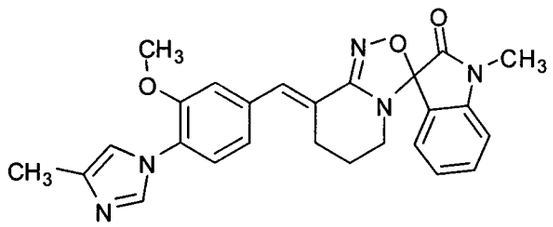
43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



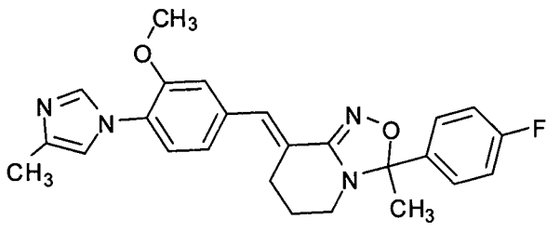
44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



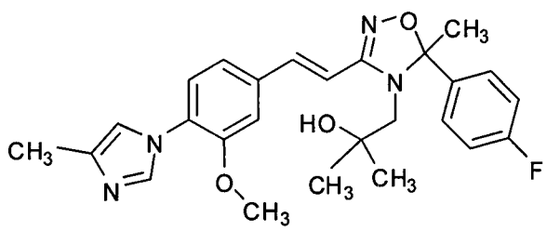
45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



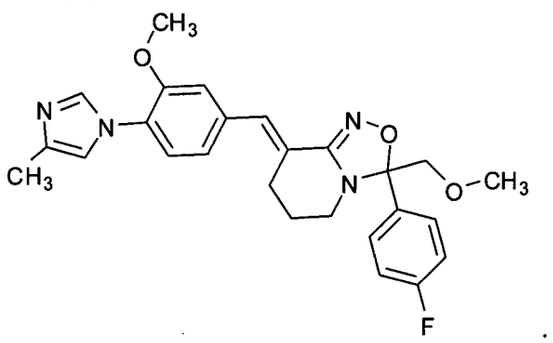
46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



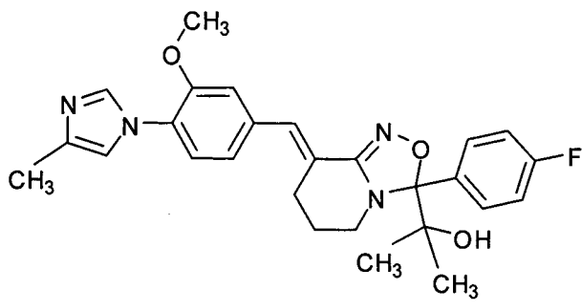
47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



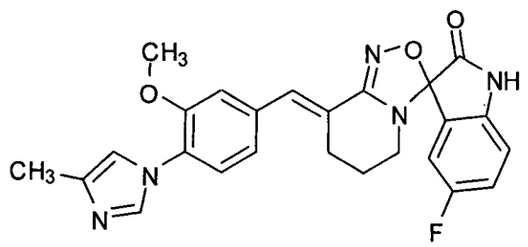
48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



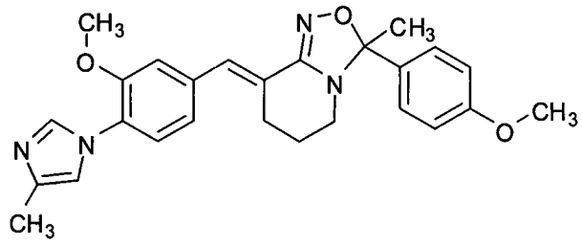
49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



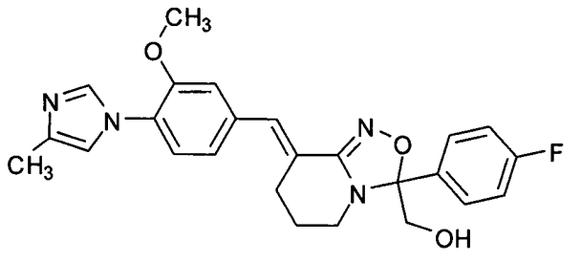
50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



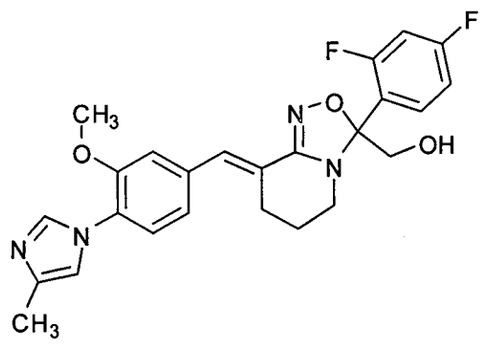
51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



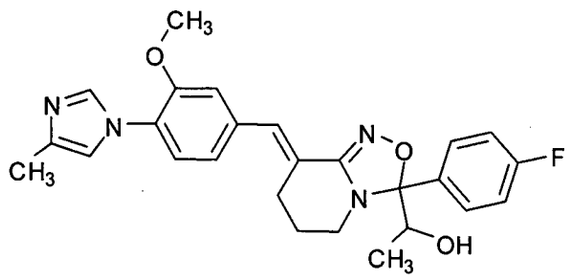
52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



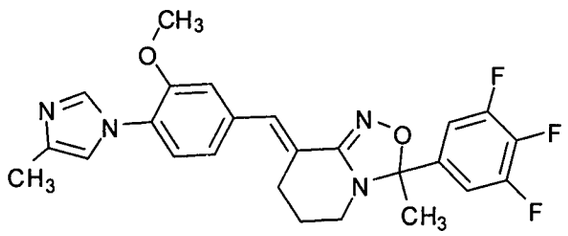
53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



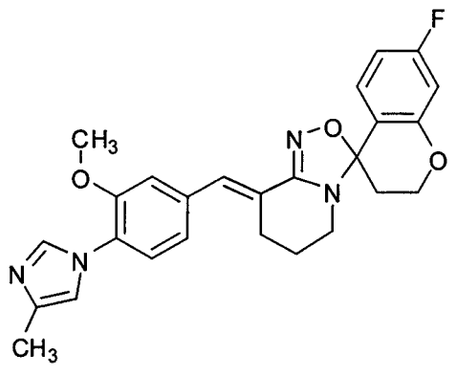
54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



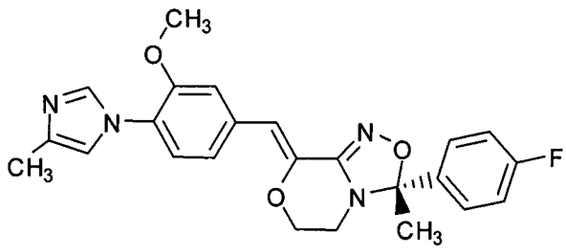
55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



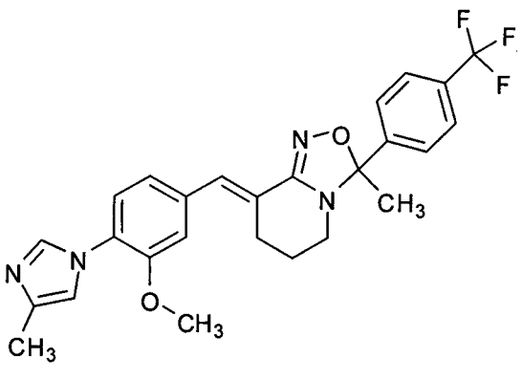
56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



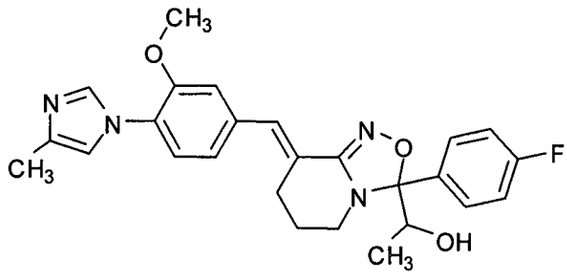
57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



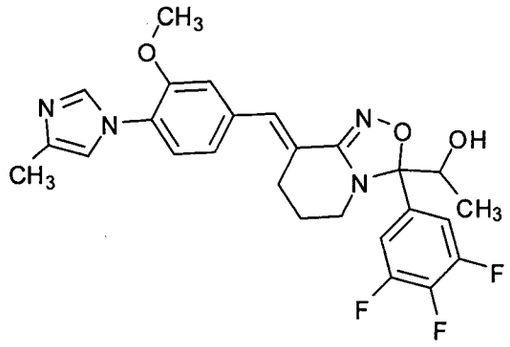
58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



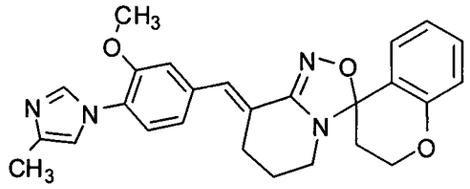
59. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



62. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: compuestos 1 a 167.

63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 62, en donde dicho compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de acuerdo con la reivindicación 62.

64. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 62, en donde dicho compuesto es un solvato del compuesto de acuerdo con la reivindicación 62.

65. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 62, en donde dicho compuesto es un éster del compuesto de acuerdo con la reivindicación 62.

66. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

67. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 62 y un portador farmacéuticamente aceptable.

68. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de una o varias otras drogas farmacéuticamente activas seleccionadas del grupo que consiste en: (a) drogas útiles para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, (b) drogas útiles para inhibir la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor del tejido neurológico, (c) drogas útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas y (d) drogas útiles para inhibir la gamma-secretasa.

69. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 62 y un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de una o varias otras drogas farmacéuticamente activas seleccionadas del grupo que consiste en: (a) drogas útiles para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, (b) drogas útiles para inhibir la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico, (c) drogas útiles para

tratar enfermedades neurodegenerativas y (d) drogas útiles para inhibir la gamma-secretasa.

70. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de BACE.

71. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 62 y un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de BACE.

72. Una composición farmacéutica:

(1) que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables, o uno de sus ésteres y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, o

(2) que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables, o uno de sus ésteres y al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de una o varias otras drogas farmacéuticamente activas seleccionadas del grupo que consiste en: (a) drogas útiles para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, (b) drogas útiles para inhibir la deposición de la proteína amiloide (por ejemplo, proteína beta-amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico, (c) drogas útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas y (d) drogas útiles para inhibir la gamma-secretasa, o

(3) que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables, o uno de sus ésteres y al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de BACE,

(4) que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables, o uno de sus ésteres y al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de colinesterasa, o

(5) que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de colinesterasa, o

(6) que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables, o uno de sus ésteres y al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de BACE, antagonistas muscarínicos, inhibidores de colinesterasa; inhibidores de gamma-secretasa; moduladores de gamma-secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroides; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos antiamiloides; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínica; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona de crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de

PDE4; agonistas inversos de $GABA_A$; inhibidores de la agregación amiloide; inhibidores de glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad de alfa-secretasa; inhibidores de PDE-10 e inhibidores de la absorción de colesterol, o

(7) que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de BACE, antagonistas muscarínicos, inhibidores de colinesterasa; inhibidores de gamma-secretasa; moduladores de gamma-secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroides; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos antiamiloides; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínica; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona de crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de $GABA_A$; inhibidores de la agregación amiloide; inhibidores de glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad de alfa-secretasa; inhibidores de PDE-10 e inhibidores de la absorción de colesterol, o

(8) que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una de sus sales, solvatos farmacéuticamente aceptables, o uno de sus ésteres y al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de clorhidrato de donepezilo, o

(9) que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de clorhidrato de donepezilo.

73. Un método de modulación de la gamma-secretasa que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

74. Un método de tratamiento de una o varias enfermedades neurodegenerativas, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

75. Un método de inhibir la deposición de la proteína amiloide en, sobre o alrededor de tejido neurológico, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

76. Un método de tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

77. Un método de tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 62 a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

78. Un método de tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

79. Un método de tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 62 a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

80. Un método de (a) modulación de la gamma-secretasa, (b) tratamiento de una o varias enfermedades neurodegenerativas, (c) inhibición de la deposición de la proteína amiloide en, sobre o alrededor de tejido neurológico, o (d) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de:

(1) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y

(2) una cantidad efectiva de uno o varios otros ingredientes farmacéuticamente activos seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de BACE, antagonistas muscarínicos, inhibidores de colinesterasa; inhibidores de gamma-secretasa; moduladores de gamma-secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroides; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos antiamiloides; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínica; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona de crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de $GABA_A$; inhibidores de la agregación amiloide; inhibidores de glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad de alfa-secretasa; inhibidores de PDE-10 e inhibidores de la absorción de colesterol,

a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

81. Un método de tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y una cantidad efectiva de uno o varios compuestos seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de anticuerpos Aβ, inhibidores de gamma-secretasa e inhibidores de beta-secretasa, a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

82. Un método de tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de BACE, a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

83. Un método de:

(1) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de una o varias colinesterasas, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(2) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de clorhidrato de donepezilo, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(3) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de una o varias colinesterasas, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(4) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de clorhidrato de donepezilo, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(5) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de rivastigmina, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(6) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de tacrina, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(7) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de la tau-quinasa, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(8) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de la tau-quinasa seleccionados del grupo que consiste en: inhibidores de GSK3beta, inhibidores de cdk5, inhibidores de ERK, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(9) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de una vacuna anti-Abeta, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(10) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios ligandos APP, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(11) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios

agentes que regulan para arriba la enzima degradante de insulina y/o neprilisina, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(12) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios agentes reductores del colesterol, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(13) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios agentes reductores del colesterol seleccionados del grupo que consiste en: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina y ezetimibe, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(14) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios fibratos, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(15) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios fibratos seleccionados del grupo que consiste en, clofibrato, clofibride, etofibrato, clofibrato de aluminio, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(16) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo

con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios agonistas de LXR, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(17) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios mímicos de LRP, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(18) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas del receptor 5-HT6, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(19) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios agonistas del receptor nicotínico, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(20) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas del receptor H3, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(21) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de la histona desacetilasa, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(22) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de hsp90, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(23) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios agonistas del receptor muscarínico m1, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(24) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas del receptor 5-HT6 mGluR1 o moduladores o agonistas alostéricos positivos de mGluR5, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(25) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas de mGluR2/3, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(26) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de la fórmula I, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(27) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo

con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios antagonistas del receptor de prostaglandina EP2, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(28) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de PAI-1, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(29) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios agentes que pueden inducir eflujo de Abeta, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(30) tratamiento de enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de gelsolina, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(31) tratamiento de síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(32) tratamiento de síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(33) tratamiento de síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo

con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de colinesterasa, a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

(34) tratamiento de síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de clorhidrato de donepezilo, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(35) tratamiento de síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de uno o varios inhibidores de colinesterasa, a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

(37) tratamiento de síndrome de Down, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad efectiva de clorhidrato de donepezilo, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(38) tratamiento de alteración cognitiva leve, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(39) tratamiento de glaucoma, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(40) tratamiento de angiopatía amiloide cerebral, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(41) tratamiento de accidente cerebrovascular, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(42) tratamiento de demencia, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(43) tratamiento de microgliosis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(44) tratamiento de inflamación cerebral, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(45) tratamiento de pérdida de la función olfativa, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o varios compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

84. Un kit que comprende, en recipientes separados, en un envase individual, composiciones farmacéuticas para usar en combinación, en donde un recipiente comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en un portador farmacéuticamente aceptable y otro recipiente comprende una cantidad efectiva otro ingrediente farmacéuticamente activo, las cantidades combinadas del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y el otro ingrediente farmacéuticamente activo que es efectivo para: (a) tratar la enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de la proteína amiloide en,

sobre o alrededor de tejido neurológico, o (c) tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) modular la actividad de la gamma-secretasa.

p.de: SCHERING CORPORATION

RESUMEN

En sus varias formas de realización, la presente invención provee una nueva clase de compuestos heterocíclicos como moduladores de la gamma secretasa, métodos de preparación de tales compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o varios de tales compuestos, métodos de preparación de formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o varios de tales compuestos y métodos de tratamiento, prevención, inhibición o mejora de una o varias enfermedades asociadas con el sistema nervioso central usando tales compuestos o composiciones farmacéuticas.

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2008/005777

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

JEANETTE, Henry, C.
Schering Corporation
2000 Galloping Hill Road
Patent Dept. K-6-1 1990
Kenilworth, New Jersey 07033
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*: 29 October 2009 (29.10.2009)

Applicant's or agent's file reference: CN06648

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.: PCT/US2008/005777

International filing date *(day/month/year)*: 05 May 2008 (05.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
VOIGT, Johannes, H. 10 Willow Street Cranford, New Jersey 07016 United States of America	DE	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Authorized officer
Safi Horiya
e-mail pt11.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 11

Case No: CN06648

THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

Applicant(s) : SCHERING CORPORATION

International Application No. : PCT/US2008/005777

International Filing Date : 5 May 2008 (5.05.08)

Title : GAMMA SECRETASE MODULATORS

VIA FACSIMILE (011) 41-22 338 8270

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

REQUEST FOR CORRECTION OF APPLICANT/INVENTOR NAME UNDER RULE 92bis

Applicants request that correction be made to the Applicant name **VOIGT, Johannes, H.** on the PCT Request form mailed to you on 5 May 2008 in reference to the above-identified PCT application.

Please change the status of **VOIGT, Johannes, H.** from "Applicant Only" to **"Applicant/Inventor – in US only"**

We are attaching a copy of the 5th Page of the PCT Request sent to you on May 5, 2008, and ask that you substitute that page for the one originally sent to you.

Respectfully submitted,
SCHERING CORPORATION

By: Henry C. Jeanette
Henry C. Jeanette
Agent for Applicants

Dated: October 26, 2009

Att.

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2008/005777

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

JEANETTE, Henry, C.
Schering Corporation
2000 Galloping Hill Road
Patent Dept. K-6-1 1990
Kenilworth, New Jersey 07033
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
11 July 2008 (11.07.2008)

Applicant's or agent's file reference
CN06648

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2008/005777

International filing date *(day/month/year)*
05 May 2008 (05.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
GALO, Gioconda
180 Summit Avenue, Apt. G2
Summit, New Jersey 07901
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
GALLO, Gioconda
180 Summit Avenue, Apt. G2
Summit, New Jersey 07901
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.:
Facsimile No.:
Teleprinter No.:

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 70 80

Authorized officer
Malek David
e-mail pt11.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/005777

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D413/10 C07D413/14 C07D498/04 C07D498/10 C07D498/20
A61K31/4245 A61P25/00 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WADE P A ET AL: "A DIHYDROISOXAZOLE-BASED ROUTE TO 2,3,6-TRIDEOXY-3-AMINOHEXOSE DERIVATIVES" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 30, no. 44, 1 January 1989 (1989-01-01), pages 5969-5972, XP002928747 ISSN: 0040-4039 page 5969; compounds 1,2 -----	1,3-29
X	US 4 012 377 A (CLAISSE JOHN ANTHONY ET AL) 15 March 1977 (1977-03-15) examples 9,21,22 -----	1,3-29

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 July 2008	28/07/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Seitner, Irmgard

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/005777

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SINGAL, KEWAL KRISHAN: "A convenient one pot synthesis of oxadiazoles" XP002488599 retrieved from STN Database accession no. 1985:62152 CAS RN: 93970-66-2; 93970-67-3; 93970-68-4; 93970-69-5; 93970-70-8; 93970-71-9; 93970-72-0; 94008-63-6; 94475-73-7 abstract & SYNTHETIC COMMUNICATIONS , 14(11), 1047-52 CODEN: SYNCAV; ISSN: 0039-7911, 1984, -----	1,3-29
X	BODE, JEFFREY W. ET AL: ORGANIC LETTERS , 3(10), 1587-1590 CODEN: ORLEF7; ISSN: 1523-7060, 2001, XP002488598 table 2; compounds 3,4 -----	1,3-29
X	GB 2 369 617 A (KOREA INST SCIENCE TECHNOLOGY [KR]; KOREA RES INST CHEM TECH [KR]) 5 June 2002 (2002-06-05) page 2 page 8, lines 9,10 claim 3 -----	1-84
A	US 2006/004013 A1 (KIMURA TEIJI [JP] ET AL) 5 January 2006 (2006-01-05) cited in the application page 1 example 341 claims 36,37 -----	1-84

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/005777

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 73-83 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/005777

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4012377 A	15-03-1977	CH 502364 A	31-01-1971
		DE 1770092 A1	05-01-1972
		DK 124826 B	27-11-1972
		FR 8333 M	14-12-1970
		FR 1579544 A	29-08-1969
		GB 1228142 A	15-04-1971
		NL 6804496 A	01-10-1968
GB 2369617 A	05-06-2002	JP 3521214 B2	19-04-2004
		JP 2002193953 A	10-07-2002
		KR 20020043413 A	10-06-2002
		US 2002107253 A1	08-08-2002
US 2006004013 A1	05-01-2006	AU 2005247746 A1	08-12-2005
		BR PI0511504 A	22-01-2008
		CA 2566094 A1	08-12-2005
		EP 1757591 A1	28-02-2007
		WO 2005115990 A1	08-12-2005
		KR 20070026648 A	08-03-2007
		US 2008070902 A1	20-03-2008

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◇ Descripción de la invención [✓]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-126001- -00000-0000
Fecha: 2009-11-06 16:00:37 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 639

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO

REFERENCIA	Radicación No.	9 126001
	Solicitud internacional	PCT/US2008/005777
	Fecha inicio fase nacional	07/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14372

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado por el señor VOIGT JOHANNES H., con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

Radicación No.:9 126001

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 DIC. 2009
adpall

BICENTENARIO 1819 2019

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	9 126001
	Solicitud internacional	PCT/US2008/005777
	Fecha inicio fase nacional	07/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	14373

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 01 DIC. 2009
adpa11