

PGT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA

09-137088

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: MÓDULADORES DE GAMMA SECRETASA

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

1/2

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

624

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 01 de Diciembre de 2009

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-137088- -00000-0000

Fecha: 2009-12-01 16:38:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 349

PETITORIO - FORMULARIO ÚI PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000197

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

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. ☒ **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/US2008/006733

Fecha Mayo 28, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/153792

Fecha Diciembre 18, 2008

6

Título (54) MODULADORES DE GAMMA SECRETASA

Clasificación Internacional (51) C07D 413/10, C07D 498/04, A61K 31/4355
A61K 31/5365, A61K 31/421, A61P 25/28

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 1, 2007

(31) Número de Solicitud

60/941,396

9

Comprobante de pago No. 09-

Fecha Diciembre 1 de 2009

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-132393

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 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.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 70.782.747 Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2008/006733

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. **Ruo XU,**
66 Dogwood Lane,
Watchung,
New Jersey 07069
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: China

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 87,682
FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130533616	23/11/2009	4,446,000.00

***** CONCEPTO *****

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. _____

**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
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

copia archivo, para
Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

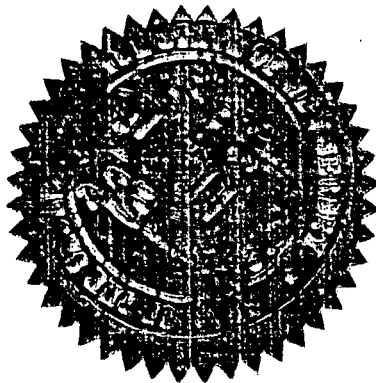
APOSTILLE

(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



John E McCormac

OLARTE RAISBECK

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

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

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.**

OLARTE RAISBECK

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

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 y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

de

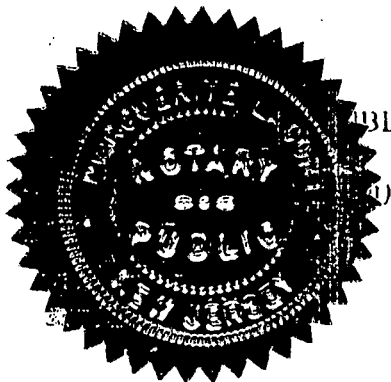
4. Que

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):



PUBLIC (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
18 December 2008 (18.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/153792 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 413/10 (2006.01) A61K 31/5365 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

Xiaohong [CN/US]; 8 Doreen Court, Edison, New Jersey 08820 (US).

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

(21) International Application Number:

PCT/US2008/006733

(22) International Filing Date: 28 May 2008 (28.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/941,396 1 June 2007 (01.06.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (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, Gioconda [US/US]; 180 Summit Avenue, Apt. G2, Summit, New Jersey 07901 (US). XU, Ruo [US/US]; 66 Dogwood Lane, Watchung, New Jersey 07069 (US). HUANG, Xianhai [CN/US]; 16 Hemlock Circle, Warren, New Jersey 07059 (US). ZHU,

(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, 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

(88) Date of publication of the international search report:
7 May 2009

(54) Title: GAMMA SECRETASE MODULATORS

(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 2008/153792 A3

GAMMA SECRETASE MODULATORS**Reference to Related Application**

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/941396 filed June 1, 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 A β) production which is effective in the treatment of diseases caused by A β 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.

A β 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 A β protein are A β 40 consisting of 40 amino acids and A β 42 having two additional amino acids at the C-terminal. The A β 40 and A β 42 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, (Glennner 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 A β 40 and A β 42 (for example, see Gouras G K, et al, *Intraneuronal A β 142 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 A β 40 and A β 42 are expected as an agent for controlling progress of Alzheimer's disease or for preventing the disease.

These A β s 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 A β s. Many of these secretase inhibitors already known are peptides or peptidomimetics such as L-685,458. L-685,458, an aspartyl

protease transition state 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
5 2007/0117798 (Eisai, published May 24, 2007); US 2007/0117839 (Eisai, published May 24, 2007); US 2006/0004013 (Eisai, published January 5, 2006); WO 2005/110422 (Boehringer Ingelheim, published November 24, 2005); WO 2006/045554 (Cellzone AG, published may 4, 2006); WO 2004/110350 (Neurogenetics, published December 23, 2004); WO 2004/071431 (Myriad
10 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 $A\beta$. It is, therefore, an
15 object of this invention to provide compounds useful in the treatment or prevention or amelioration of such diseases and disorders.

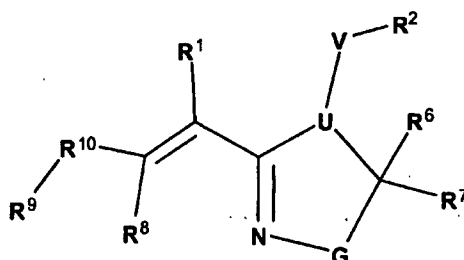
Summary of the Invention

In its many embodiments, the present invention provides a novel class of
20 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
25 diseases associated with the $A\beta$ 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
30 (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,
5 663-673, 24, 2003).

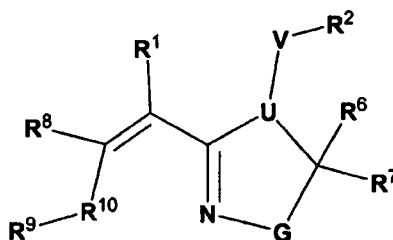
In one embodiment, the present application discloses a compound, or
pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound,
said compound having the general structure shown in Formula I:



Formula I

wherein R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, G, U and V are as defined below.

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 IA

wherein R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, G, U and V 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,
20 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.

5 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.

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

This invention also provides compounds 1A to 42A.

This invention also provides compounds 1 to 7 and 9 to 22.

This invention also provides compounds 1 to 7 and 9.

This invention also provides compounds 10 to 22.

15 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.

20 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.

25 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

9

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.,
5 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.,
10 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
15 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
20 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
25 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.,
30 therapeutically effective) amount of one or more cholinesterase inhibitors (such as, for example, ($\pm$)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-

16

7

piperidiny]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.

5 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 A β antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors.

10 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, ($\pm$)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]methyl]-1 *H*-inden-1-one hydrochloride, i.e., donepezil hydrochloride, available as the Aricept® brand of donepezil hydrochloride), A β antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors.

20 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, ($\pm$)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]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.

25 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.

30 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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, A β antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors. The pharmaceutical compositions also comprise a pharmaceutically acceptable carrier.

25 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

30

19

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 7 and 9 to 22 (see Table 1).

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 1A to 40A.

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 7 and 9 to 22.

This invention also provides any one of the pharmaceutical compositions disclosed above and below wherein the compound is any one of the compounds 1A to 40A.

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

20

(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.

5

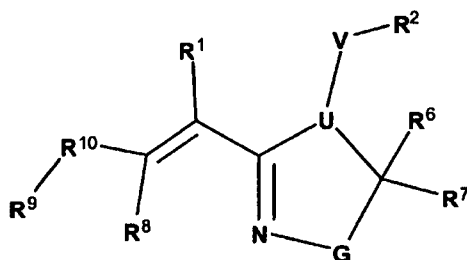
Detailed Description

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, wherein the various moieties are described below.

10

For the compounds of formula I and IA, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , G, U and V are each independently selected.

Thus, in one embodiment, the present invention discloses compounds which are represented by structural Formula I:



15

Formula I

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

either (i) R^2 and R^6 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl 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 (ii) R^2 and R^6 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, with each of said cycloalkyl or heterocyclyl moiety

20

25

91

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; and R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl 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;

and

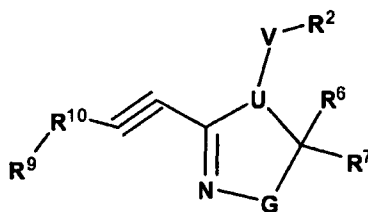
U is $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} -C(R^5)$ or N;

G is O or S;

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

R^1 , R^5 and R^7 (when R^7 is not joined to R^6) can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- 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^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:



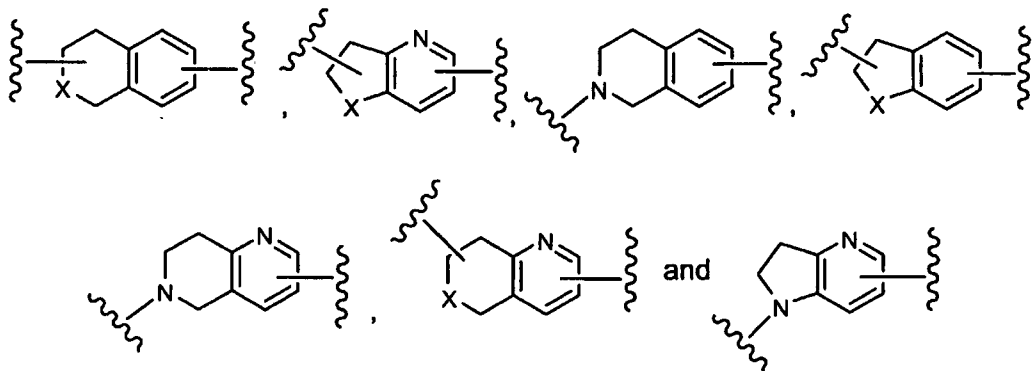
formula II

and R⁵ and R⁷ are as defined above);

- R¹⁴ is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -CN, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, and -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶);

- R⁸ is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclalkyl-, with each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclalkyl- 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;

- R¹⁰ is selected from the group consisting of a bond, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl-, heterocyclalkyl- and the moieties:





where X is O, N(R¹⁴) or S;

wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl-, heterocyclalkyl- for R¹⁰ as well as the above-noted moieties for R¹⁰ can be

- 5 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; and

R⁹ is selected from the group consisting of alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-,

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

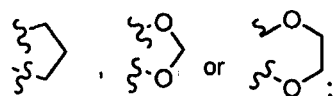
R¹⁵, R¹⁶ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylcycloalkyl, arylheterocyclyl, R¹⁸-alkyl, R¹⁸-cycloalkyl, R¹⁸-cycloalkylalkyl, R¹⁸-heterocyclyl, R¹⁸-heterocyclalkyl, R¹⁸-aryl, R¹⁸-arylalkyl, R¹⁸-heteroaryl and R¹⁸-heteroarylalkyl;

- 20 R¹⁸ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, -NO₂, halo, heteroaryl, HO-alkoxyalkyl, -CF₃, -CN, alkyl-CN, -C(O)R¹⁹, -C(O)OH, -C(O)OR¹⁹, -C(O)NHR²⁰, -C(O)NH₂, -C(O)NH₂-C(O)N(alkyl)₂, -C(O)N(alkyl)(aryl),
- 25 -C(O)N(alkyl)(heteroaryl), -SR¹⁹, -S(O)₂R²⁰, -S(O)NH₂, -S(O)NH(alkyl), -S(O)N(alkyl)(alkyl), -S(O)NH(aryl), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR¹⁹, -S(O)₂NH(heterocyclyl), -S(O)₂N(alkyl)₂, -S(O)₂N(alkyl)(aryl), -OCF₃, -OH, -OR²⁰, -O-heterocyclyl, -O-cycloalkylalkyl, -O-heterocyclalkyl, -NH₂, -NHR²⁰, -N(alkyl)₂, -N(arylalkyl)₂, -N(arylalkyl)-(heteroarylalkyl), -NHC(O)R²⁰, -NHC(O)NH₂,
- 30 -NHC(O)NH(alkyl), -NHC(O)N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)C(O)NH(alkyl),

-N(alkyl)C(O)N(alkyl)(alkyl), -NHS(O)₂R²⁰, -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 R¹⁸ moieties on adjacent carbons can be linked together

5 to form:



R¹⁹ is alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl or heteroarylalkyl;

R²⁰ is alkyl, cycloalkyl, aryl, halo substituted aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

10 wherein each of the alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R¹, R²-R⁶, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹⁴ is independently unsubstituted or optionally substituted by 1 to 5 R²¹ groups independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl,

15 cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵;

20 -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, =NOR¹⁵, -N₃, -NO₂ and -S(O)₂R¹⁵;

wherein each of the alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl,

25 heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R²¹ is independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R²² groups independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, halo, -CF₃, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -alkyl-C(O)OR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵,

29

- S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶),
 -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶,
 -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷),
 -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷),
 5 -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, =NOR¹⁵, -NO₂, -S(O)R¹⁵ and
 -S(O)₂R¹⁵.

The statement above: "either (i) R² and R⁶ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, with each of said cycloalkyl or heterocyclyl moiety being
 10 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 (ii) R² and R⁶ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, with each of said cycloalkyl
 15 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; and R⁶ and R⁷ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety,
 20 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;" means that the occurrences of (i) and (ii) are mutually exclusive and that only one of (i) and (ii) can be present at any given time.

25 It should be understood that when R² and R⁶ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, each of said cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl moiety independently may optionally additionally be fused with an aryl or heteroaryl ring, wherein the ring moiety resulting from the
 30 fusion may be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5

26

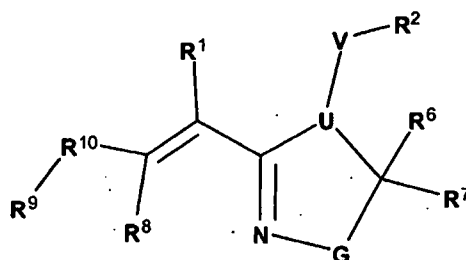
substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown above.

It should also be understood that when R⁶ and R⁷ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, each of said cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl moiety independently may optionally additionally be fused with an aryl or heteroaryl ring, wherein the ring moiety resulting from the fusion may 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 above.

In another embodiment of this invention, each of the alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R¹, R²-R⁶, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹⁴ is independently unsubstituted or optionally substituted by 1 to 5 R²¹ groups independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵; -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, =NOR¹⁵, -N₃, -NO₂ and -S(O)₂R¹⁵; wherein each of the alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R²¹ is independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R²² groups independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, halo, -CF₃, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -alkyl-C(O)OR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵,

- S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶),
 -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶,
 -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷),
 -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷),
 5 -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, =NOR¹⁵, -NO₂, -S(O)R¹⁵ and
 -S(O)₂R¹⁵.

Thus, in one embodiment, the present invention discloses compounds which are represented by structural Formula I:



Formula I

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

- (i) R² and R⁶ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8
 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety,
 15 wherein: (a) said cycloalkyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently
 selected R²¹ substituents, (b) said heterocyclyl moiety is optionally substituted
 with 1-5 independently selected R²¹ substituents, and (c) said cycloalkyl,
 cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl moiety is optionally fused with an aryl
 or heteroaryl ring, and the ring moiety resulting from the fusion is optionally
 20 substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents; or

(ii)

- (a) R² and R⁶ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-
 C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl
 moiety, wherein: (1) said cycloalkyl moiety is optionally substituted with 1-5
 25 independently selected R²¹ substituents, and (2) said heterocyclyl moiety is
 optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents, and

28

(b) R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, wherein: (1) said cycloalkyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents, and (2) said heterocyclyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents; and

(c) said R^6 and R^7 cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl moiety is optionally fused with an aryl or heteroaryl ring, and the ring moiety resulting from the fusion is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents; and

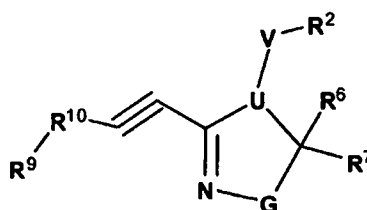
U is $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} - C(R^5) \text{ or } N$;

G is O or S;

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

R^1 , R^5 and R^7 (when R^7 is not joined to R^6) are each being independently selected from the group consisting of: H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents;

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:



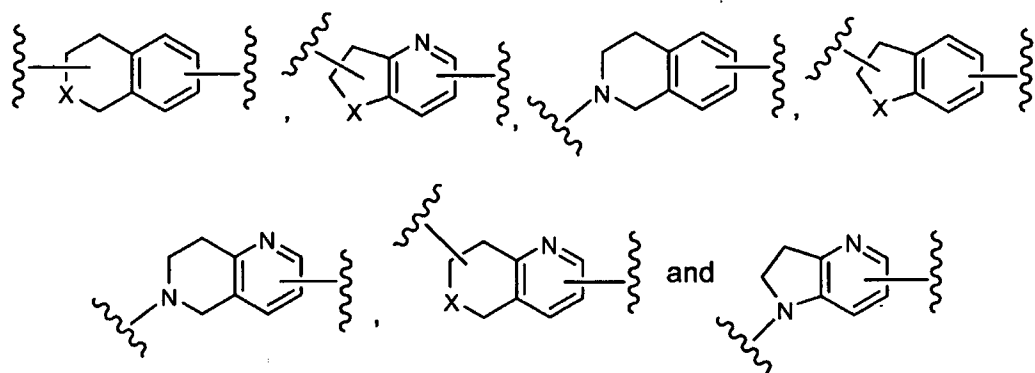
formula II

and R^5 and R^7 are as defined above);

R^8 is selected from the group consisting of: H, alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, with each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- being optionally substituted with 1-3 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 heterocyclylalkyl-, wherein each of said R^9 substituents is optionally substituted with 1-3 independently selected R^{21} substituents;

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



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

wherein each of said R^{10} moieties (except for the bond) is optionally substituted with 1-3 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 heterocyclylalkyl-, wherein each of said R^9 substituents is optionally substituted with 1-3 independently selected R^{21} substituents;

R^{14} is selected from the group consisting of: H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl,

arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -CN, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶),
-S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, and -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶),

wherein each alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl,
heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, and heteroarylalkyl

5 moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents;

R¹⁵, R¹⁶ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of:

H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl-, heterocyclyl,

heterocyclylalkyl-, aryl, arylalkyl-, heteroaryl, heteroarylalkyl-, arylcycloalkyl-,

arylheterocyclyl-, (R¹⁸)_r-alkyl, (R¹⁸)_r-cycloalkyl-, (R¹⁸)_r-cycloalkylalkyl-,

10 (R¹⁸)_r-heterocyclyl-, (R¹⁸)_r-heterocyclylalkyl-, (R¹⁸)_r-aryl, (R¹⁸)_r-arylalkyl-,

(R¹⁸)_r-heteroaryl- and (R¹⁸)_r-heteroarylalkyl-, wherein each r is independently 1 to

5;

Each R¹⁸ is independently selected from the group consisting of: alkyl,

alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, -NO₂, halo, heteroaryl, HO-

15 alkoxyalkyl, -CF₃, -CN, alkyl-CN, -C(O)R¹⁹, -C(O)OH, -C(O)OR¹⁹, -C(O)NHR²⁰,

-C(O)NH₂, -C(O)NH₂-C(O)N(alkyl)₂, -C(O)N(alkyl)(aryl), -C(O)N(alkyl)(heteroaryl),

-SR¹⁹, -S(O)₂R²⁰, -S(O)NH₂, -S(O)NH(alkyl), -S(O)N(alkyl)(alkyl), -S(O)NH(aryl),

-S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR¹⁹, -S(O)₂NH(heterocyclyl), -S(O)₂N(alkyl)₂,

-S(O)₂N(alkyl)(aryl), -OCF₃, -OH, -OR²⁰, -O-heterocyclyl, -O-cycloalkylalkyl,

20 -O-heterocyclylalkyl, -NH₂, -NHR²⁰, -N(alkyl)₂, -N(arylalkyl)₂,

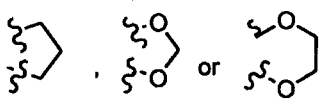
-N(arylalkyl)-(heteroarylalkyl), -NHC(O)R²⁰, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(alkyl),

-NHC(O)N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)C(O)NH(alkyl), -N(alkyl)C(O)N(alkyl)(alkyl),

-NHS(O)₂R²⁰, -NHS(O)₂NH(alkyl), -NHS(O)₂N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)S(O)₂NH(alkyl)

and -N(alkyl)S(O)₂N(alkyl)(alkyl);

25 or, alternately, two R¹⁸ moieties on adjacent carbons can be linked together

to form: 

R¹⁹ is selected from the group consisting of: alkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl
and heteroarylalkyl;

31

R²⁰ is selected from the group consisting of: alkyl, cycloalkyl, aryl, halo substituted aryl, arylalkyl-, heteroaryl and heteroarylalkyl-;

Each R²¹ independently selected from the group consisting of: alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl-, cycloalkenyl, heterocyclyl,

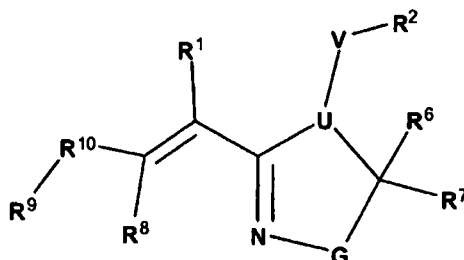
- 5 heterocyclylalkyl-, aryl, arylalkyl-, heteroaryl, heteroarylalkyl-, halo, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵, -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶,
10 -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, =NOR¹⁵, -N₃, -NO₂ and -S(O)₂R¹⁵;

- Wherein each of the alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl-,
15 heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl-, heteroaryl, heteroarylalkyl-, alkenyl and alkynyl groups in R²¹ is optionally substituted with 1 to 5 R²² groups; and

- Each R²² is independently selected from the group consisting of: alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, halo, -CF₃, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -alkyl-C(O)OR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶),
20 -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, =NOR¹⁵, -NO₂, -S(O)R¹⁵ and
25 -S(O)₂R¹⁵.

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 I:

23



Formula I

wherein:

- 5 R^2 and R^6 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl 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;

10 U is $\begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{---CR}^5$ or N;

G is O or S;

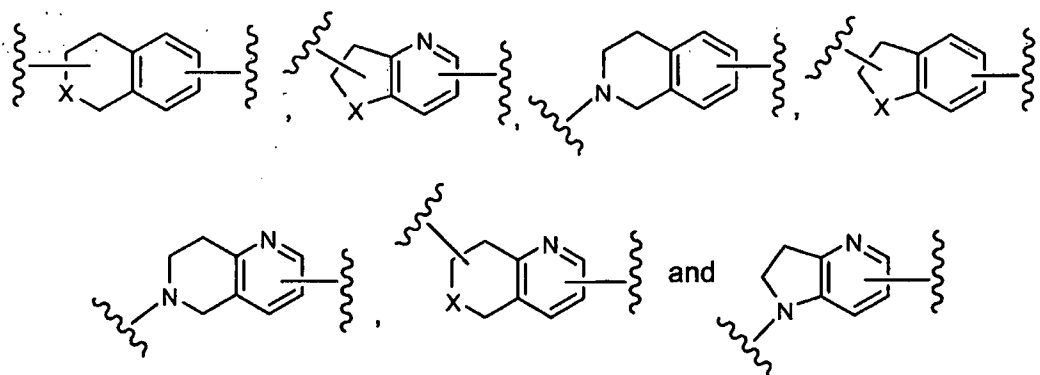
V is selected from the group consisting of a bond, O, -C(O)-, and N(R^{14});

- 15 R^1 , R^5 and R^7 can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- 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;

- 20 R^{14} is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, 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}),
25 -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);

R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, with each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- 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-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl-, heterocyclylalkyl- and the moieties:



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

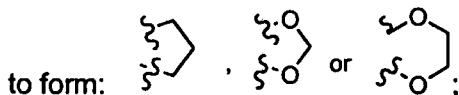
wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl-, heterocyclylalkyl- for R^{10} as well as the above-noted moieties for R^{10} can be unsubstituted or optionally independently substituted with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

R^9 is selected from the group consisting of alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-,

heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- 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,

- 5 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;
- 10 R^{18} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, $-\text{NO}_2$, halo, heteroaryl, HO-alkoxyalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alkyl-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{aryl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocyclyl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O-heterocyclyl}$, $-\text{O-cycloalkylalkyl}$, $-\text{O-heterocyclylalkyl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})-(\text{heteroarylalkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$ and $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$;

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



- 25 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 alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl

35

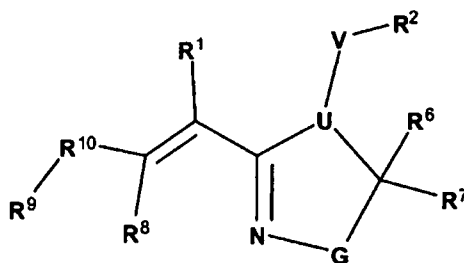
and alkynyl groups in R^1 , R^2 , R^6 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{14} is independently unsubstituted or optionally substituted by 1 to 5 R^{21} groups independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵, -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, =NOR¹⁵, -N₃, -NO₂ and -S(O)₂R¹⁵; and

wherein each of the alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^{21} is independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{22} groups independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, halo, -CF₃, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -alkyl-C(O)OR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, =NOR¹⁵, -NO₂, -S(O)R¹⁵ and -S(O)₂R¹⁵.

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 I:

36

27



Formula I

wherein:

- R^2 and R^6 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl 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; and R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl 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;
- and
- U is $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \text{—C(R}^5\text{)}$ or N;
- G is O or S;
- V is selected from the group consisting of a bond, O, —C(O)— , and $\text{N(R}^{14}\text{)}$;
- R^1 , R^5 and R^7 (when R^7 is not joined to R^6) can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which

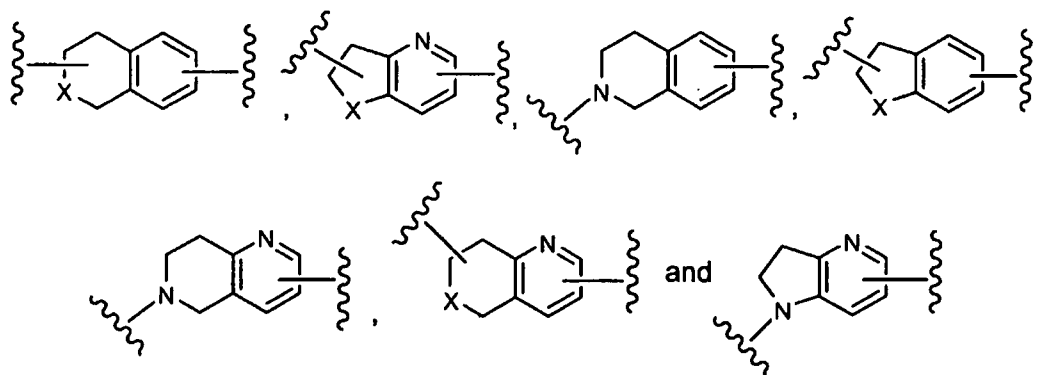
37

can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

- 5 R^{14} is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -CN, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, and -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶);

- 10 R^8 is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, with each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- 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;

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



- 20 where X is O, N(R¹⁴) or S;

wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- heterocyclylalkyl- for R¹⁰ as well as the above-noted moieties for R¹⁰ 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; and

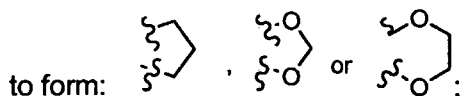
- R^9 is selected from the group consisting of alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-,
- 5 heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from
- 10 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,
- 15 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, $-\text{NO}_2$, halo, heteroaryl, HO-alkoxyalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alkyl-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$,
- 20 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{aryl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocyclyl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O-heterocyclyl}$, $-\text{O-cycloalkylalkyl}$, $-\text{O-heterocyclylalkyl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})(\text{heteroarylalkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$,
- 25 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$ and $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$;

29

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



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

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

5 heteroarylalkyl;

wherein each of the alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^1 , R^2 - R^6 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{14} is independently unsubstituted or optionally substituted by 1 to 5 R^{21} groups

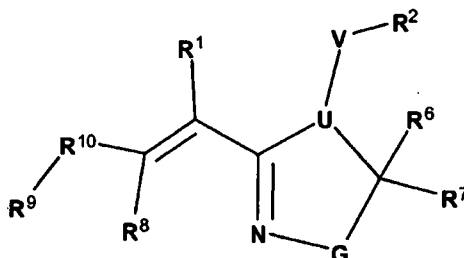
10 independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵,
15 -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, =NOR¹⁵, -N₃, -NO₂ and -S(O)₂R¹⁵; and

wherein each of the alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^{21} is independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{22} groups independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, halo, -CF₃, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -alkyl-C(O)OR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶),
20 -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, =NOR¹⁵, -NO₂, -S(O)R¹⁵ and

25

-S(O)₂R¹⁵.

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 I:



5

wherein:

U is $\begin{cases} -C(R^5) \\ \text{or } N \end{cases}$;

G is O or S;

V is selected from the group consisting of a bond, O, -C(O)-, and N(R¹⁹);

10 R¹, R⁵ and R⁷ can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-,
15 heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- 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;

20 R² and R⁶ are joined together to form a C4-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;

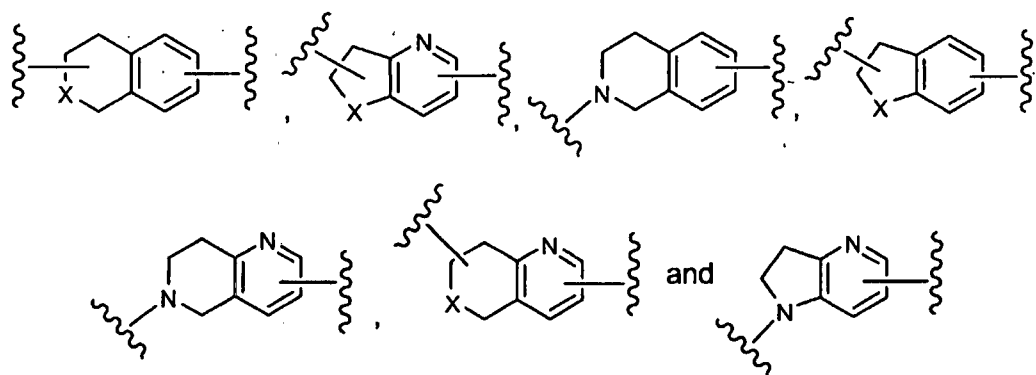
25 R¹⁴ is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl,

arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -CN, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, and -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶);

R⁸ is selected from the group consisting of H, alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl, with each of said alkyl, cycloalkyl, aryl and heteroaryl being

- 5 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups;

- 10 R¹⁰ 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;

- 15 wherein each of said aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl and the above-noted moieties for R¹⁰ 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups; and

- 20 R⁹ 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

42

different, each substituent being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment of this invention R² and R⁶ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, wherein: (a) said cycloalkyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents, (b) said heterocyclyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents, and (c) said cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl moiety is optionally fused with an aryl or heteroaryl ring, and the ring moiety resulting from the fusion is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents.

In another embodiment of this invention R² and R⁶ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, wherein: (a) said cycloalkyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents, (b) said heterocyclyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents, and (c) said cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl moiety is fused with an aryl or heteroaryl ring, and the ring moiety resulting from the fusion is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents.

In another embodiment of this invention R² and R⁶ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, wherein: (a) said cycloalkyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents, (b) said heterocyclyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents, and (c) said cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl moiety is fused with an aryl ring, and the ring moiety resulting from the fusion is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents.

In another embodiment of this invention R² and R⁶ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, wherein: (a) said cycloalkyl moiety is optionally

V3

substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents, (b) said heterocyclyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents, and (c) said cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl moiety is fused with a phenyl ring, and the ring moiety resulting from the fusion is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment of this invention:

(a) R^2 and R^6 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, wherein: (1) said cycloalkyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents, and (2) said heterocyclyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents, and

(b) R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, wherein: (1) said cycloalkyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents, and (2) said heterocyclyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents; and

(c) said R^6 and R^7 cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl moiety is fused with an aryl or heteroaryl ring, and the ring moiety resulting from the fusion is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment of this invention:

(a) R^2 and R^6 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, wherein: (1) said cycloalkyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents, and (2) said heterocyclyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R^{21} substituents, and

(b) R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, wherein: (1) said cycloalkyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently

selected R²¹ substituents, and (2) said heterocyclyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents; and

(c) said R⁶ and R⁷ cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl moiety is fused with an aryl ring, and the ring moiety resulting from the fusion is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents.

In another embodiment of this invention:

(a) R² and R⁶ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, wherein: (1) said cycloalkyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents, and (2) said heterocyclyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents; and

(b) R⁶ and R⁷ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl moiety, wherein: (1) said cycloalkyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents, and (2) said heterocyclyl moiety is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents; and

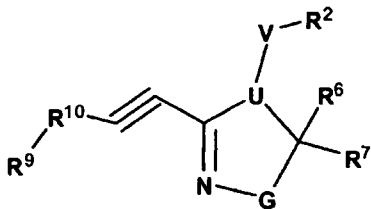
(c) said R⁶ and R⁷ cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl moiety is fused with a phenyl ring, and the ring moiety resulting from the fusion is optionally substituted with 1-5 independently selected R²¹ substituents.

In another embodiment, V is selected from the group consisting of a bond, O, and N(R¹⁴).

In another embodiment of this invention R¹ and R⁸ are taken together to form a bond (i.e., there is a triple bond between the carbon atom to which R¹ was bonded to and the carbon to which R⁸ was bonded to, i.e., the compound of formula I is a compound of formula II:

45

36



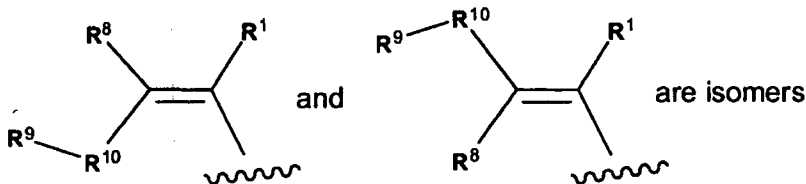
formula II

In another embodiment of this invention:

R¹ is selected from the group consisting of: H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents as described for R¹ in formula I; and

R⁸ is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, with each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- being unsubstituted or optionally independently substituted with 1-3 substituents, as described for R⁸ in formula I.

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



In another embodiment, U is C(R⁵).
In another embodiment U is C(R⁵) and R⁵ is H.
In another embodiment, U is N.

v/b

In another embodiment, G is O.

In another embodiment, G is S.

In another embodiment V is a bond.

In another embodiment V is -O-.

5 In another embodiment V is -N(R¹⁴)-.

In another embodiment V is -C(O)-.

In another embodiment, R¹ is H.

In another embodiment, R¹ is alkyl.

In another embodiment, R¹ is methyl.

10 In another embodiment, R² and R⁶ are joined together to form a cyclopentyl ring.

In another embodiment, R² and R⁶ 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups.

15 In another embodiment, R² and R⁶ are joined together to form a cyclohexyl ring.

In another embodiment, R² and R⁶ 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment, U is N, G is O, and R² and R⁶ are joined together to form a piperidinyl ring including the N of U as the nitrogen of said piperidinyl ring, which is unsubstituted.

25 In another embodiment, U is N, G is O, and R² and R⁶ 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups.

30

42

In another embodiment, U is N, G is O, and R² and R⁶ are joined together to form a pyrrolidinyl ring including the N of U as the nitrogen of said pyrrolidinyl ring, which is unsubstituted.

5 In another embodiment, U is N, G is O, and R² and R⁶ 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups.

10 In another embodiment, U is N, G is O, and R² and R⁶ are joined together to form a piperazinyl ring including the N of U as a nitrogen of said piperazinyl ring, which is unsubstituted.

15 In another embodiment, U is N, G is O, and R² and R⁶ 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups.

20 In another embodiment, R² and R⁶ are joined together to form a morpholinyl ring which is unsubstituted.

In another embodiment, R² and R⁶ are joined together to form a morpholinyl 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups.

25 In another embodiment, R² and R⁶ are joined together to form a pyranlyl ring which is unsubstituted.

30 In another embodiment, R² and R⁶ are joined together to form a pyranlyl 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups.

48

In another embodiment, R^2 and R^6 are joined together to form a pyrrolidinyl ring which is unsubstituted.

In another embodiment, R^2 and R^6 are joined together to form a pyrrolidinyl 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a ring that is fused with an aryl or heteroaryl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with an aryl or heteroaryl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with an aryl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with a phenyl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with a phenyl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5
5 independently selected R^{21} substituents (e.g., wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 independently selected halos, such as, wherein the phenyl moiety is substituted with 1 halo, such as wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 F, such as when the phenyl moiety is substituted with 1 F).

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring
10 optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a cyclopentyl ring that is fused with a phenyl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents (e.g., wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3
15 independently selected halos, such as, wherein the phenyl moiety is substituted with 1 halo, such as wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 F, such as when the phenyl moiety is substituted with 1 F).

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a tetrahydropyranyl ring that is fused with a
20 phenyl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents (e.g., wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 halo, such as, wherein the phenyl moiety is substituted with 1 halo, such as wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 F, such as when the phenyl moiety is substituted with 1 F).

25 In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a cyclopentyl ring that is fused with a phenyl ring, wherein said phenyl moiety is substituted with 1 F.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring
30 optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6



and R⁷ are joined together to form a tetrahydropyranyl ring that is fused with a phenyl ring, wherein said phenyl moiety is substituted with 1 F.

In another embodiment R² and R⁶ are joined together to form a heterocyclyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents,
5 and R⁶ and R⁷ are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents.

In another embodiment R² and R⁶ are joined together to form a heterocyclyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents,
10 and R⁶ and R⁷ are joined together to form a ring that is fused with an aryl or heteroaryl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents.

In another embodiment R² and R⁶ are joined together to form a heterocyclyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents,
15 and R⁶ and R⁷ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with an aryl or heteroaryl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents.

In another embodiment R² and R⁶ are joined together to form a heterocyclyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents,
20 and R⁶ and R⁷ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with an aryl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents.

In another embodiment R² and R⁶ are joined together to form a heterocyclyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents,
25 and R⁶ and R⁷ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with a phenyl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents.

In another embodiment R² and R⁶ are joined together to form a heterocyclyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents,
30 and R⁶ and R⁷ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with a phenyl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5

independently selected R^{21} substituents (e.g., wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 independently selected halos, such as, wherein the phenyl moiety is substituted with 1 halo, such as wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 F, such as when the phenyl moiety is substituted with 1 F).

5 In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a cyclopentyl ring that is fused with a phenyl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents (e.g., wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 independently selected halos, such as, wherein the phenyl moiety is substituted with 1 halo, such as wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 F, such as when the phenyl moiety is substituted with 1 F).

10 In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a tetrahydropyranyl ring that is fused with a phenyl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents (e.g., wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 independently selected halos, such as, wherein the phenyl moiety is substituted with 1 halo, such as wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 F, such as when the phenyl moiety is substituted with 1 F).

15 In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a cyclopentyl ring that is fused with a phenyl ring, wherein said phenyl moiety is substituted with 1 F.

20 In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a tetrahydropyranyl ring that is fused with a phenyl ring, wherein said phenyl moiety is substituted with 1 F.

25 In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a heterocycl ring, and R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is

fused with a phenyl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents (e.g., wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 independently selected halos, such as, wherein the phenyl moiety is substituted with 1 halo, such as wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 F, such as when the phenyl moiety is substituted with 1 F).

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring, and R^6 and R^7 are joined together to form a cyclopentyl ring that is fused with a phenyl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents (e.g., wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 independently selected halos, such as, wherein the phenyl moiety is substituted with 1 halo, such as wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 F, such as when the phenyl moiety is substituted with 1 F).

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring, and R^6 and R^7 are joined together to form a tetrahydropyranyl ring that is fused with a phenyl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents (e.g., wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 independently selected halos, such as, wherein the phenyl moiety is substituted with 1 halo, such as wherein the phenyl moiety is substituted with 1-3 F, such as when the phenyl moiety is substituted with 1 F).

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring, and R^6 and R^7 are joined together to form a cyclopentyl ring that is fused with a phenyl ring, wherein said phenyl moiety is substituted with 1 F.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring, and R^6 and R^7 are joined together to form a tetrahydropyranyl ring that is fused with a phenyl ring, wherein said phenyl moiety is substituted with 1 F.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and said ring is fused with an aryl or heteroaryl ring, and said resulting fused ring is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents.

43

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and said ring is fused with an aryl ring, and said resulting fused ring is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents.

5 In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and said ring is fused with a phenyl ring, and said resulting fused ring is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring, and
10 said ring is fused with an aryl or heteroaryl ring.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a ring, and said ring is fused with a phenyl ring.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a heterocycl
ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents,
15 and said ring is fused with an aryl or heteroaryl ring, and said resulting fused ring is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a heterocycl
ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents,
and said ring is fused with an aryl ring, and said resulting fused ring is optionally
20 substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a heterocycl
ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents,
and said ring is fused with a phenyl ring, and said resulting fused ring is optionally
substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents.

25 In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a heterocycl
ring, and said ring is fused with an aryl or heteroaryl ring.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a heterocycl
ring, and said ring is fused with a phenyl ring.

In another embodiment R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl
30 ring (e.g., U is N) optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21}

94

substituents, and said ring is fused with an aryl or heteroaryl ring, and said resulting fused ring is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents.

In another embodiment R² and R⁶ are joined together to form a piperidinyll
5 ring (e.g., U is N) optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹
substituents, and said ring is fused with an aryl ring, and said resulting fused ring
is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents.

In another embodiment R² and R⁶ are joined together to form a piperidinyll
ring (e.g., U is N) optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹
10 substituents, and said ring is fused with a phenyl ring, and said resulting fused
ring is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents.

In another embodiment R² and R⁶ are joined together to form a piperidinyll
ring (e.g., U is N), and said ring is fused with an aryl or heteroaryl ring.

In another embodiment R² and R⁶ are joined together to form a piperidinyll
15 ring (e.g., U is N), and said ring is fused with a phenyl ring.

In another embodiment, R⁷ is aryl.

In another embodiment, R⁷ is an unsubstituted phenyl.

In another embodiment, R⁷ is a phenyl which is substituted with 1-4
substituents which can be the same or different, each substituent being
20 independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, -NH₂,
-NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment, R⁷ is 4-fluorophenyl.

In another embodiment, R⁷ is unsubstituted naphthyl.

In another embodiment, R⁷ is naphthyl which is substituted with 1-4
25 substituents which can be the same or different, each substituent being
independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, -NH₂,
-NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

In another embodiment, R⁷ is unsubstituted biphenyl.

CS

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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups.

5 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^8 is H.

In another embodiment, R^8 is alkyl.

In another embodiment, R^8 is methyl.

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

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

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

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

15 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 -OR¹⁵ 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 -OR¹⁵.

20 In another embodiment R^{10} is aryl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is -OR¹⁵, and said R^{15} is alkyl.

In another embodiment R^{10} is aryl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is -OR¹⁵, said R^{15} is alkyl, and said alkyl is methyl (i.e., said R^{21} moiety is -OCH₃).

25 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 -OR¹⁵ group.

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

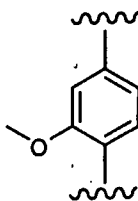
46

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

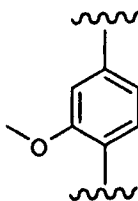
In another embodiment R^{10} is phenyl substituted with one R^{21} moiety, said R^{21} moiety is $-OR^{15}$, and said R^{15} is alkyl.

- 5 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 $-OCH_3$).

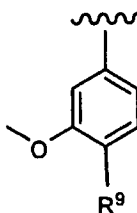
In another embodiment R^{10} is:



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



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



- 15 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.

5x

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

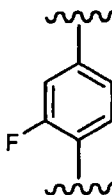
In another embodiment R^{10} is phenyl substituted with 1 to 3 R^{21} moieties, wherein each R^{21} moiety is the same or different halo.

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

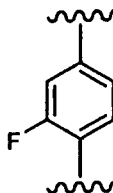
In another embodiment R^{10} is phenyl substituted with one R^{21} moiety, and said R^{21} moiety is halo.

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

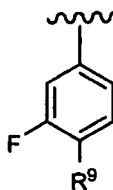
In another embodiment R^{10} is:



In another embodiment R^{10} is:



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



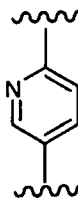
In another embodiment, R^{10} is unsubstituted heteroaryl.

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

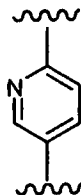
20 In another embodiment R^{10} is:

56

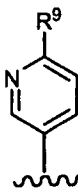
49



In another embodiment R^{10} is:

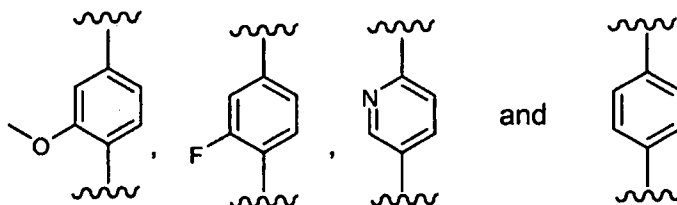


wherein the $-R^{10}-R^9$ moiety is:



5

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



In another embodiment, R^9 is unsubstituted heteroaryl.

10 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.

15 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 , $NH(alkyl)$, $N(alkyl)_2$, hydroxyl, alkoxy, alkyl substituted with halo (e.g., alkyl substituted with F, such as, for example, $-CH_2F$), and alkyl substituted with $-OR^{15}$

(such as, for example, alkyl substituted with $-OR^{15}$ wherein R^{15} is H, that is, $-CH_2OH$).

In another embodiment, R^9 is heteroaryl which is substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each substituent being
5 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.

10 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 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 ,
15 $NH(alkyl)$, $N(alkyl)_2$, hydroxyl, alkoxy, alkyl substituted with halo (e.g., alkyl substituted with F, such as, for example, $-CH_2F$), and alkyl substituted with $-OR^{15}$ (such as, for example, alkyl substituted with $-OR^{15}$ wherein R^{15} is H, that is, $-CH_2OH$).

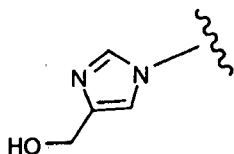
In another embodiment, R^9 is imidazolyl substituted with 1-3 substituents
20 independently selected from the group consisting of halo, alkyl, CN, NH_2 , $NH(alkyl)$, $N(alkyl)_2$, hydroxy and alkoxy groups.

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.

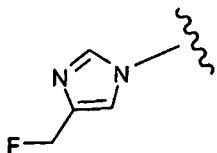
25 In another embodiment, R^9 is:



In another embodiment, R^9 is:

60

51



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.

10 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.

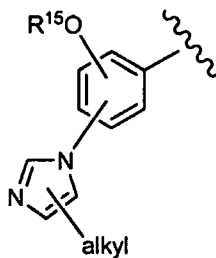
15 In another embodiment R^{10} is selected from the group consisting of pyridyl and pyridyl substituted with 1-3 R^{21} groups, and the R^9 group is selected from the group consisting of imidazolyl and imidazolyl substituted with 1-3 R^{21} groups, and wherein each R^{21} is independently selected.

20 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.

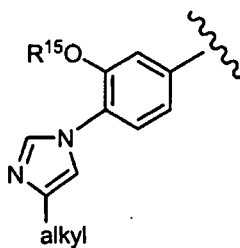
In another embodiment the R^9 - R^{10} - moiety is:

b1

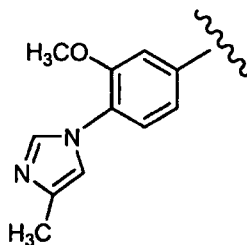
52



In another embodiment the R⁹-R¹⁰- moiety is:

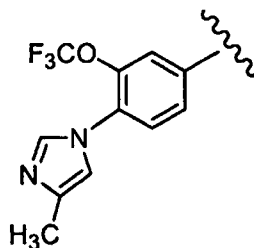


In another embodiment the R⁹-R¹⁰- moiety is:



5

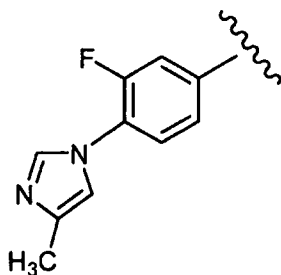
In another embodiment the R⁹-R¹⁰- moiety is:



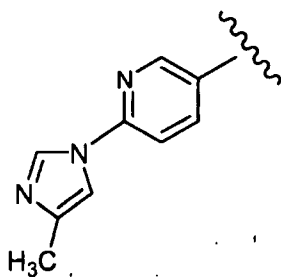
In another embodiment the R⁹-R¹⁰- moiety is:

62

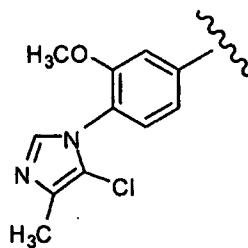
53



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

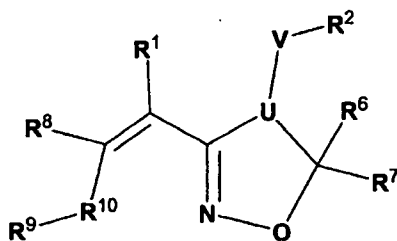


In another embodiment R^9 - R^{10} - moiety is:



5

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:

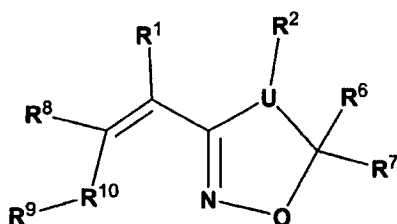


10 wherein the various moieties are defined above.

63

54

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:



5 wherein U is C(R⁵);

R¹ is H;

R² and R⁶ are connected to form a 4-7 membered cycloalkyl ring;

R⁷ is 3-(1,1'-biphenyl)-yl;

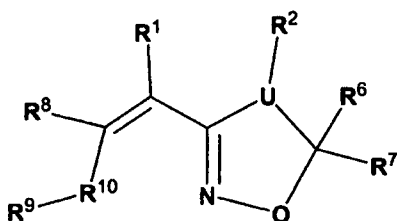
R⁸ is H;

10 R⁵ is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- can be unsubstituted or
 15 optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of moieties described earlier;

R¹⁰ is phenyl; and

R⁹ is imidazol-1-yl.

20 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:



64

wherein U is C(R⁵) or N;

R¹ is H;

R² and R⁶ are connected to form a 5-7 membered heterocyclyl ring;

R⁷ is phenyl;

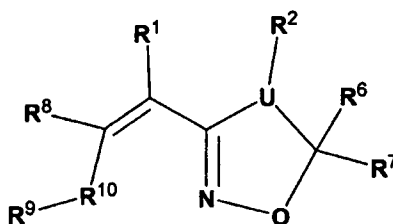
- 5 R⁵ is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- can be unsubstituted or
10 optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of moieties described earlier;

R⁸ is H;

R¹⁰ is alkoxy-substituted phenyl; and

- 15 R⁹ 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:



- 20 wherein U is C(R⁵) or N;

R¹ is H;

R² and R⁶ are connected to form a piperidiny ring;

R⁷ is 4-fluoro-phen-1-yl;

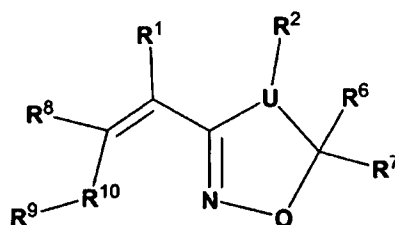
- R⁵ is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-,
25 aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-,

63

heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- 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 moieties described earlier;

- 5 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,
 10 said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is C(R^5) or N;

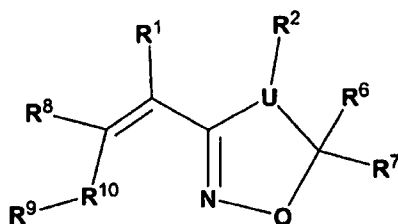
- R^1 is H;
 R^2 and R^6 are connected to form a piperazinyl ring;
 15 R^7 is 4-fluoro-phen-1-yl;
 R^5 is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-,
 20 heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- 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 moieties described earlier;

- R^8 is H;
 25 R^{10} is phenyl; and
 R^9 is 5-chloro-4-methyl-imidazol-1-yl.

66

57

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:



5 wherein U is C(R⁵);

R¹ is H;

R² and R⁶ are connected to form a cyclopentyl ring;

R⁷ is 3-(1,1'-biphenyl)-yl;

R⁵ is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-,

10 aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocycl- and heterocyclalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocycl- and heterocyclalkyl- can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same
15 or different, each substituent being independently selected from the group consisting of moieties described earlier;

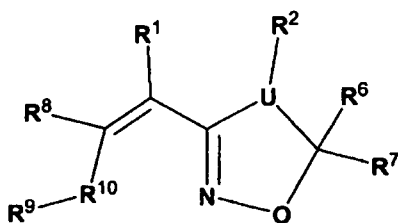
R⁸ is H;

R¹⁰ is phenyl; and

R⁹ is imidazol-1-yl.

20

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:



67

wherein U is C(R⁵);

R¹ is H;

R⁷ is alkyl;

R² and R⁶ are connected to form a cyclopentyl ring;

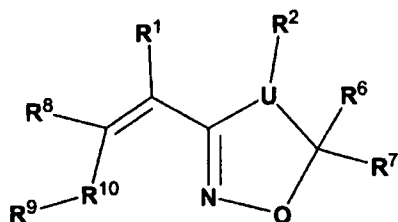
- 5 R⁵ is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- can be unsubstituted or
- 10 optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of moieties described earlier;

R⁸ is H;

R¹⁰ is phenyl; and

- 15 R⁹ 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:



- 20 wherein U is C(R⁵) or N;

R¹ is H;

R² and R⁶ are connected to form a piperidiny ring;

R⁷ is phenyl;

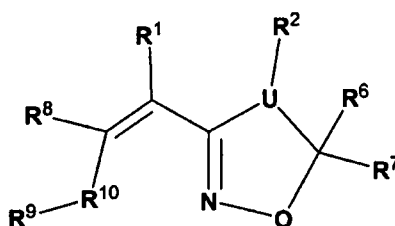
- R⁵ is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-,
- 25 aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-,

696

heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- 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 moieties described earlier;

- 5 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,
10 said compound having the general structure shown in the formula:



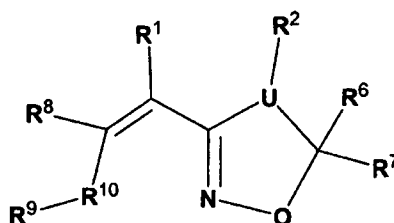
wherein U is C(R^5) or N;

- R^1 is H;
 R^7 is H;
15 R^2 and R^6 are connected to form a piperazinyl ring;
 R^5 is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-,
20 heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- 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 moieties described earlier;
 R^8 is H;
25 R^{10} is alkoxy-substituted phenyl; and
 R^9 is imidazol-1-yl.

69

60

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:



5 wherein U is C(R⁵) or N;

R¹ is H;

R⁷ is (alkoxy)aryl-alkyl-;

R² and R⁶ are connected to form a piperidinyl ring;

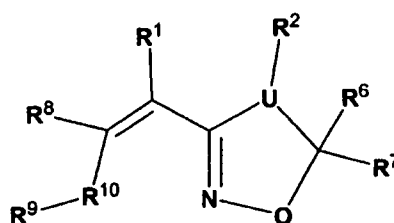
10 R⁵ is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same
15 or different, each substituent being independently selected from the group consisting of moieties described earlier;

R⁸ is H;

R¹⁰ is (alkoxy-substituted)aryl; and

R⁹ is imidazol-1-yl.

20 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 C(R⁵) or N;

R¹ is H;

R² and R⁶ are connected to form a piperaziny ring;

R⁷ is phenyl substituted with halo;

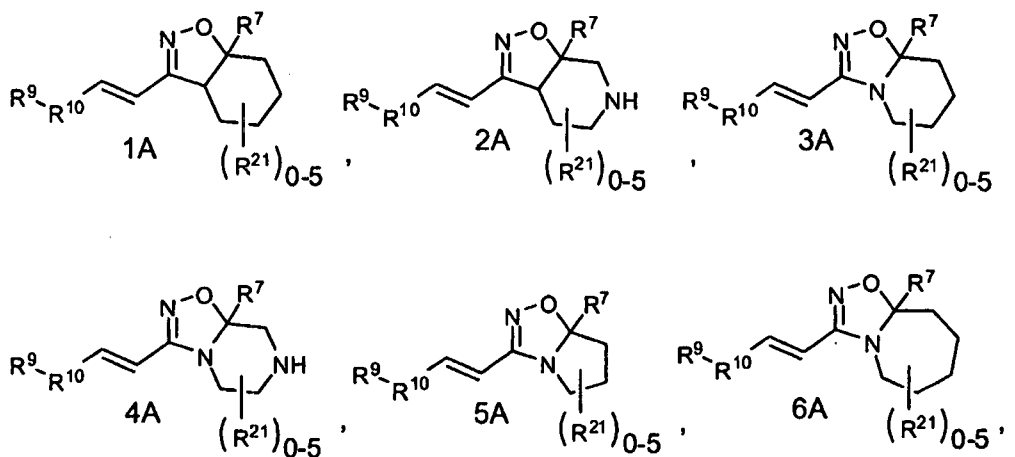
- 5 R⁵ is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- can be unsubstituted or
- 10 optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of moieties described earlier;

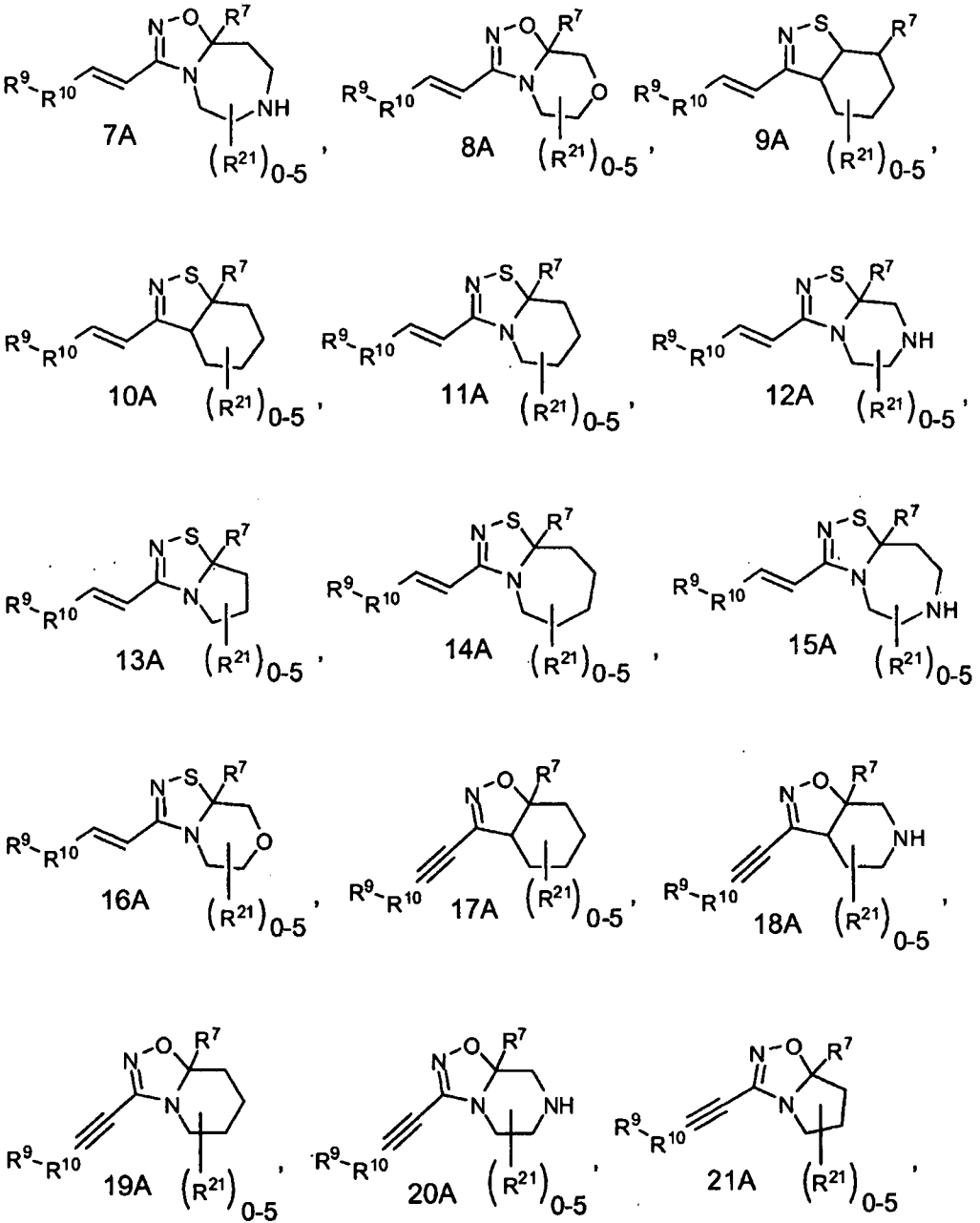
R⁸ is H;

R¹⁰ is (alkoxy-substituted)aryl; and

- 15 R⁹ is imidazol-1-yl.

In one embodiment the compound of formula I is selected from the group consisting of:



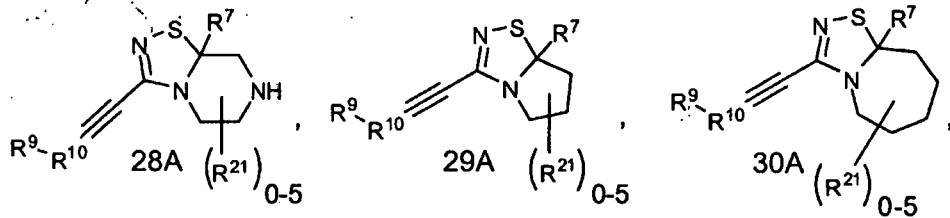
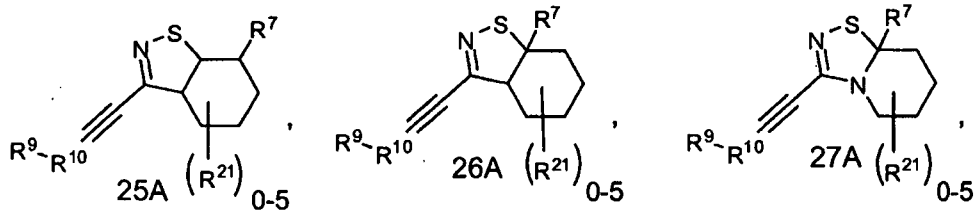
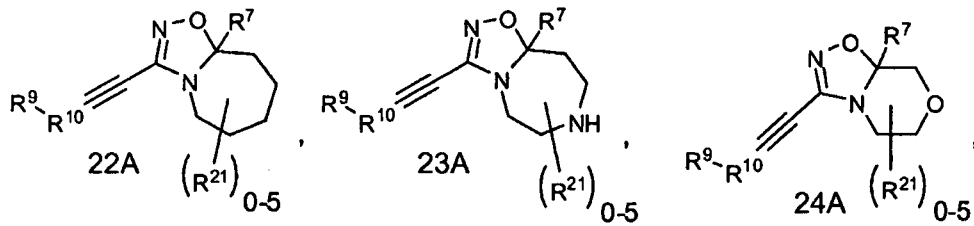


5

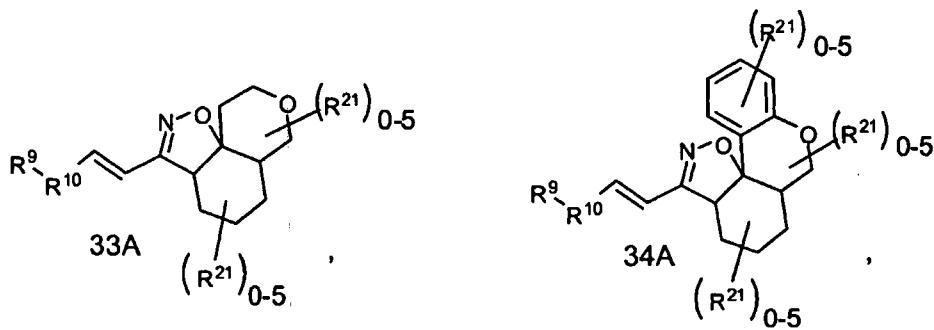
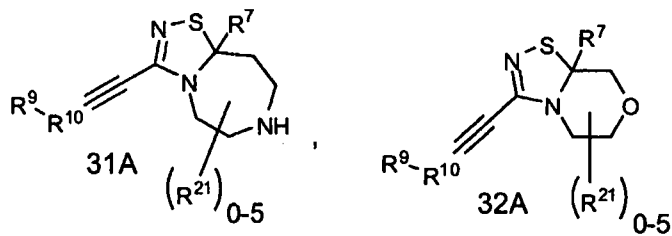
10

22

63

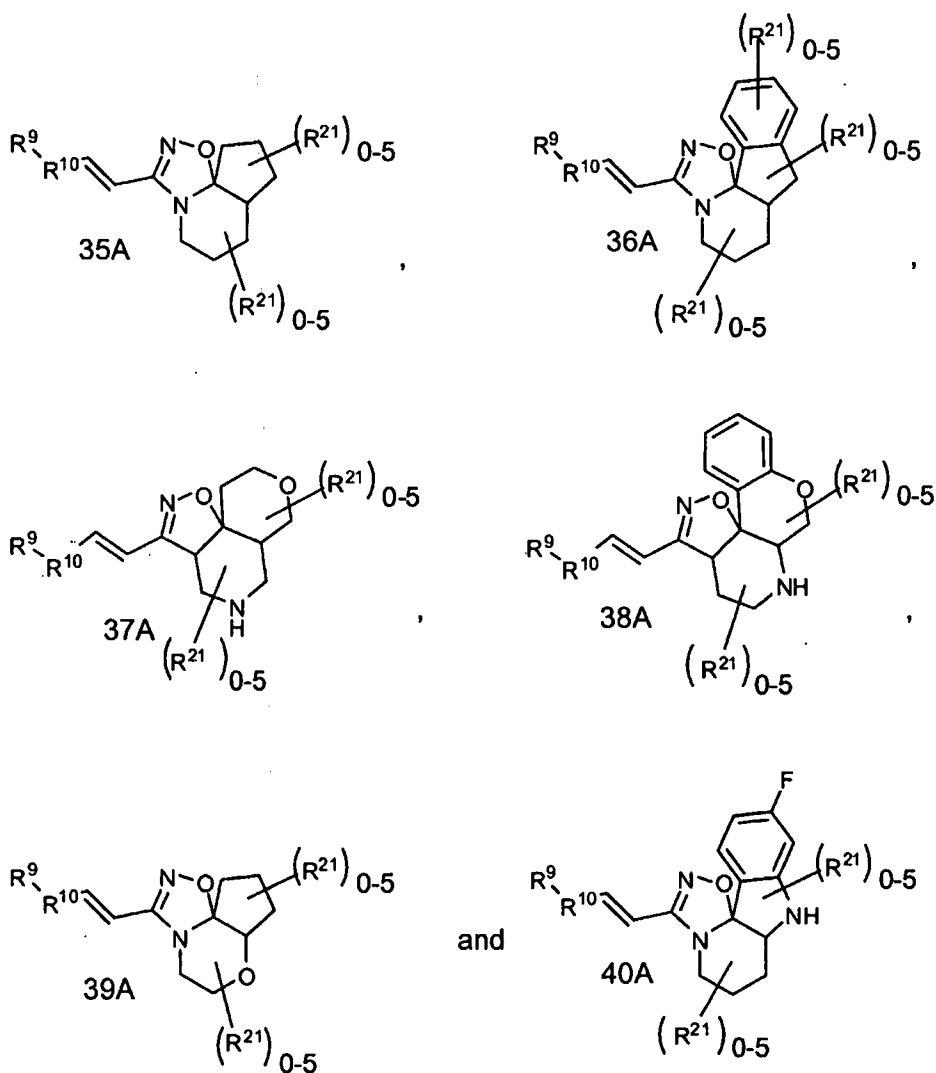


5



73

64



5

In another embodiment the compound of formula I is selected from the group consisting of: compounds 1A to 16A.

10 In another embodiment the compound of formula I is selected from the group consisting of: compounds 17A to 32A.

In another embodiment the compound of formula I is selected from the group consisting of: compounds 33A to 40A.

In another embodiment the compound of formula I is compound 1A.

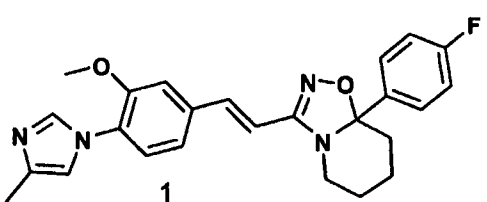
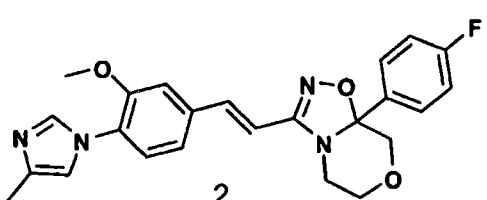
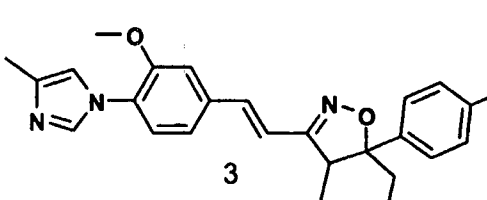


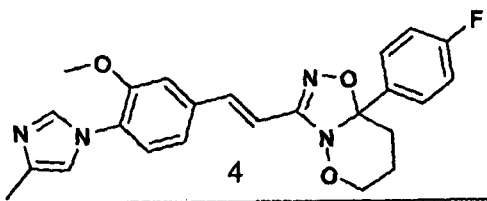
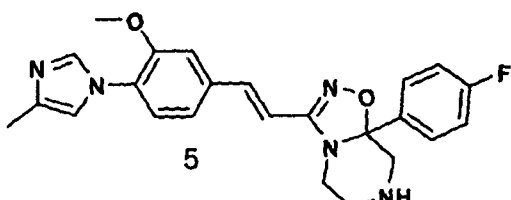
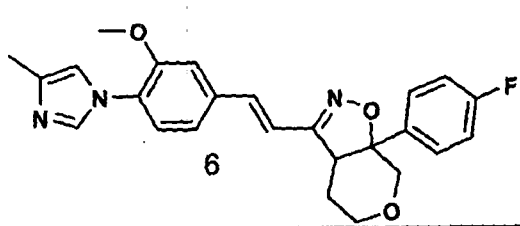
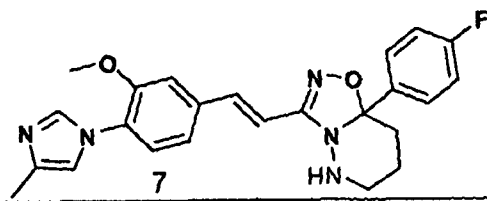
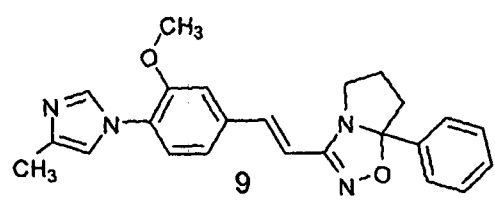
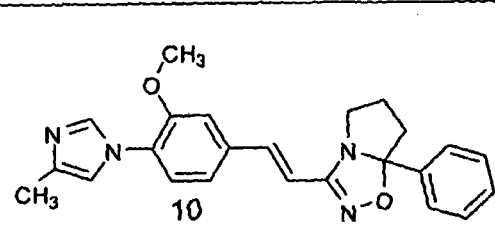
- In another embodiment the compound of formula I is compound 2A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 3A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 4A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 5A.
- 5 In another embodiment the compound of formula I is compound 6A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 7A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 8A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 9A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 10A.
- 10 In another embodiment the compound of formula I is compound 11A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 12A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 13A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 14A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 15A.
- 15 In another embodiment the compound of formula I is compound 16A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 17A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 18A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 19A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 20A.
- 20 In another embodiment the compound of formula I is compound 21A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 22A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 23A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 24A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 25A.
- 25 In another embodiment the compound of formula I is compound 26A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 27A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 28A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 29A.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 30A.
- 30 In another embodiment the compound of formula I is compound 31A.

29

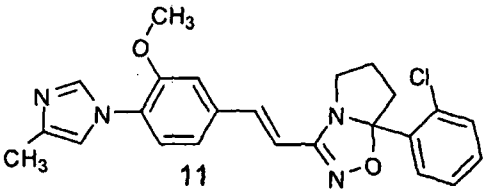
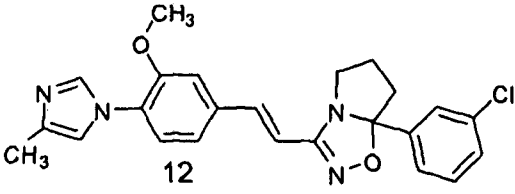
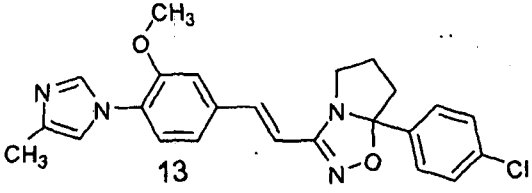
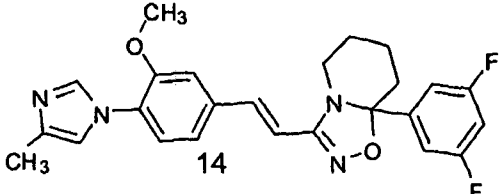
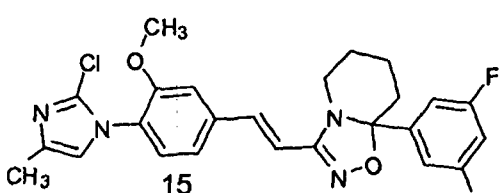
In another embodiment the compound of formula I is compound 32A.
In another embodiment the compound of formula I is compound 33A.
In another embodiment the compound of formula I is compound 34A.
In another embodiment the compound of formula I is compound 35A.
5 In another embodiment the compound of formula I is compound 36A.
In another embodiment the compound of formula I is compound 37A.
In another embodiment the compound of formula I is compound 38A.
In another embodiment the compound of formula I is compound 39A.
In another embodiment the compound of formula I is compound 40A.
10 An illustrative group of compounds of the invention are shown in **Table 1**.

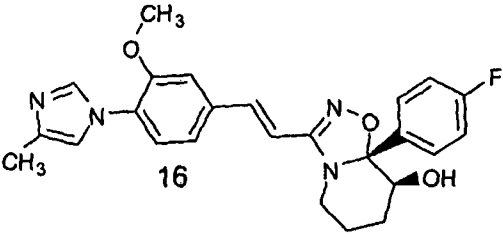
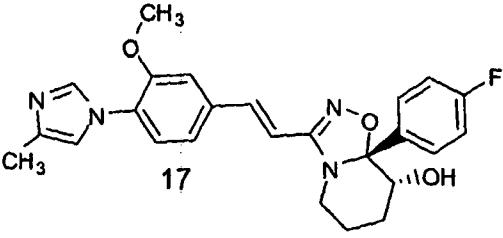
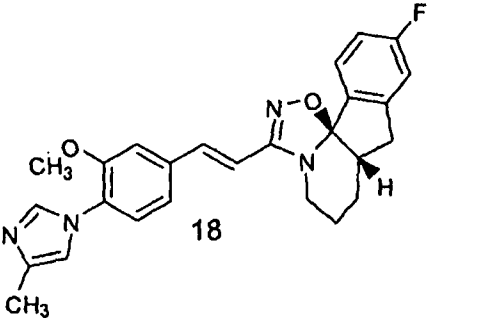
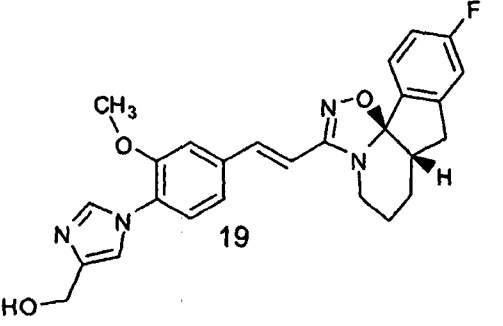
Table 1

Structure	Obs. Mass	Retention Time (min)
 1	433.2	3.02
 2	535.2	2.8
 3	---	----

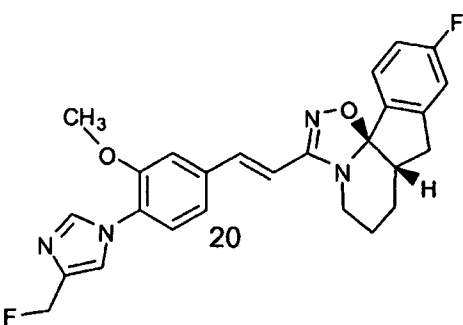
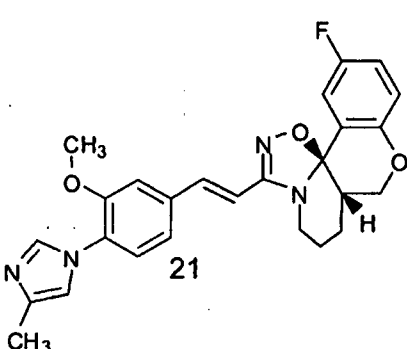
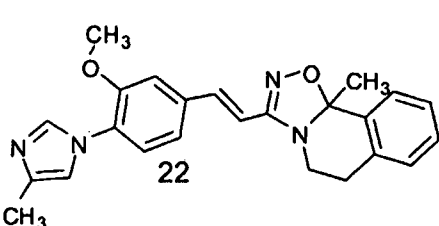
 4	---	---
 5	---	---
 6	---	---
 7	---	---
 9	401.2	2.9
 10	401.2	3.04

27

 11	435.2	3.21
 12	435.2	3.26
 13	435.2	3.25
 14	451.2	4.82
 15	485.3	5.43

 16	449.2	2.57
 17	449.2	2.58
 18	445.2	3.06
 19	461.2	2.87

Handwritten signature or mark.

 20	463.3	3.22
 21	461.3	2.99
 22	401.2	3.08

5

- In one embodiment the compound of formula I is compound 1.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 2.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 3.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 4.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 5.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 6.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 7.
- In another embodiment the compound of formula I is compound 9.



In another embodiment the compound of formula I is compound 10.

In another embodiment the compound of formula I is compound 11.

In another embodiment the compound of formula I is compound 12.

In another embodiment the compound of formula I is compound 13.

5 In another embodiment the compound of formula I is compound 14.

In another embodiment the compound of formula I is compound 15.

In another embodiment the compound of formula I is compound 16.

In another embodiment the compound of formula I is compound 17.

In another embodiment the compound of formula I is compound 18.

10 In another embodiment the compound of formula I is compound 19.

In another embodiment the compound of formula I is compound 20.

In another embodiment the compound of formula I is compound 21.

In another embodiment the compound of formula I is compound 22.

15 As used above, and throughout this disclosure, the following terms, unless otherwise indicated, shall be understood to have the following meanings:

"At least one" means one or more than one, for example, 1, 2 or 3, or in another example, 1 or 2, or in another example 1.

20 "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.

25 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.

30 More preferred alkyl groups contain about 1 to about 6 carbon atoms in the chain.

8/1

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
5 ethynyl, propynyl, 2-butyne 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
10 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
15 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
20 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
25 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, quinoxalyl, phthalazinyl, oxindolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl,
30 benzimidazolyl, benzothienyl, quinolyl, imidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl,

J3

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.

5 "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
10 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.

"Cycloalkyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10
15 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
20 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.

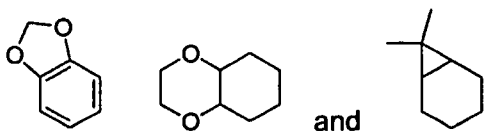
"Cycloalkenyl" means a non-aromatic mono or multicyclic ring system
25 comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms which contains at least one carbon-carbon double bond. Preferred cycloalkenyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkenyl can 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
30 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.

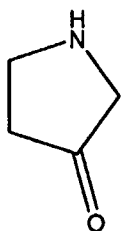
"Halogen" means fluorine, chlorine, bromine, or iodine. Preferred are fluorine, chlorine and bromine. "Halo" refers to fluoro, chloro, bromo or iodo.

"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)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(alkyl), oxime (e.g., =N-OH), Y₁Y₂N-, Y₁Y₂N-alkyl-, Y₁Y₂NC(O)-, Y₁Y₂NSO₂- and -SO₂NY₁Y₂, wherein Y₁ and Y₂ 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(CH₃)₂- and the like which form moieties such as, for example:



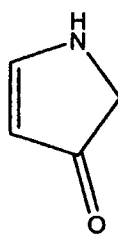
"Heteroarylalkyl" means a heteroaryl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting examples of suitable heteroaryls include 2-pyridinylmethyl, quinolinylmethyl and the like.

"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 heterocyclyl ring wherein a single moiety (e.g., =O) simultaneously replaces two available hydrogens on the same carbon atom on a ring system. An example of such moiety is pyrrolidone:



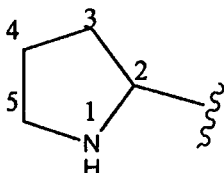
"Heterocyclalkyl" means a heterocycl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting examples of suitable heterocyclalkyls include piperidinylmethyl, piperazinylmethyl and the like.

"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-imidazoliny, 2-pyrazoliny, 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:



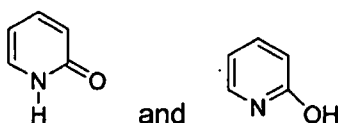
"Heterocyclenylalkyl" means a heterocyclenyl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core.

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:



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
5 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.

10 "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
15 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.

20 "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
25 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
5 of a suitable aralkoxycarbonyl group is benzyloxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Alkylsulfonyl" means an alkyl-S(O₂)- group. Preferred groups are those in which the alkyl group is lower alkyl. The bond to the parent moiety is through the sulfonyl.

10 "Arylsulfonyl" means an aryl-S(O₂)- 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
15 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.

20 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
25 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
30 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.

- 5 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*,
10 *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
15 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
20 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.
25

91

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, (C₁–C₈)alkyl, (C₂–C₁₂)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-(C₁–C₂)alkylamino(C₂–C₃)alkyl (such as β -dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁–C₂)alkyl, N,N-di (C₁–C₂)alkylcarbamoyl-(C₁–C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂–C₃)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, (C₁–C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁–C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁–C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁–C₆)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁–C₆)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁–C₆)alkanoyl, α -amino(C₁–C₄)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(C₁–C₆)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 (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇) cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α -aminoacyl or natural α -aminoacyl, —C(OH)C(O)OY¹ wherein Y¹ is H, (C₁-C₆)alkyl or benzyl, —C(OY²)Y³ wherein Y² is (C₁-C₄) alkyl and Y³ is (C₁-C₆)alkyl, carboxy (C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl or mono-N—or di-
5 N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, —C(Y⁴)Y⁵ wherein Y⁴ is H or methyl and Y⁵ is mono-N— or di-N,N-(C₁-C₆)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,
10 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
15 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 H₂O.

20 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
25 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
30 then isolated by standard methods. Analytical techniques such as, for example I.

dB

R. spectroscopy, show the presence of the solvent (or water) in the crystals as a solvate (or hydrate).

"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
5 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
10 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
15 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.

20 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),
25 aralkyl (for example, benzyl), aryloxyalkyl (for example, phenoxymethyl), aryl (for example, phenyl optionally substituted with, for example, halogen, C₁₋₄alkyl, or C₁₋₄alkoxy 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

PS

phosphate esters may be further esterified by, for example, a C₁₋₂₀ alcohol or reactive derivative thereof, or by a 2,3-di (C₆₋₂₄)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.

pb

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 ^2H , ^3H , ^{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 ^3H and ^{14}C) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^3H) 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., ^2H) 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

5 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,

10 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).

15 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.

20 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.

25 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.

98

The compounds of this invention may also be useful in combination (administered together or sequentially) with one or more additional agents listed above.

5 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 A β antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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 7 and 9 to 22.

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 7 and 9 to 22.

30 Other embodiments of this invention are directed to solvates of any one of the embodiments above directed to any one of compounds 1 to 7 and 9 to 22.

99

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 embodiment 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 from the group consisting of: (a) drugs useful for the treatment of Alzheimer's disease, (b) drugs useful for
5 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)
10 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
15 inhibitors (e.g., acetyl- and/or butyrylcholinesterase 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
20 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.

25 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
30 one or more neurodegenerative diseases, comprising administering an effective

101

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

102

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., m₁ agonists or m₂ antagonists), cholinesterase inhibitors (e.g., acetyl- and/or butyrylcholinesterase 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.,

103

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
5 (e.g., one) compounds of formula I, in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of A β 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
10 (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
15 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).

20 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
25 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

104

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
5 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
10 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,
15 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
20 example, clofibrate, Clofibrade, 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.

25 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
30 Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more

105

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
5 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
10 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.

15 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
20 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
25 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

106

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
5 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
10 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,
15 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)
20 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,
25 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, ($\pm$)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]methyl]-1 H-inden-1-one hydrochloride, i.e., donepezil hydrochloride, available as the Aricept® brand of donepezil
30 hydrochloride), to a patient in need of treatment.

107

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, ($\pm$)-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.

108

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
5 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, ($\pm$)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 *H*-inden-1-one hydrochloride, i.e., donepezil hydrochloride,
10 available as the Aricept[®] brand of donepezil hydrochloride), A β 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
15 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)
20 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
25 acceptable salt of a compound of formula (I), said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: 1A to 40A.

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: 1A to 40A.

10A

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: 1A to 40A.

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: 1A to 40A.

Another embodiment 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: 1A to 40A.

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: 1A to 40A.

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: 1A to 40A.

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: 1A to 40A.

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:

110

said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: 1A to 40A.

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: 1A to 40A.

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 from 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: 1A to 40A.

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: 1A to 40A.

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: 1A to 40A, and an effective amount of one or more cholinesterase inhibitors (e.g., acetyl- and/or butyrylcholinesterase 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: 1A to 40A, 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: 1A to 40A, 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: 1A to 40A, 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: 1A to 40A, 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: 1A to 40A, 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: 1A to 40A, 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: 1A to 40A, 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)

- 5 compounds selected from the group consisting of: consisting of: 1A to 40A, 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)

- 10 compounds selected from the group consisting of: 1A to 40A, 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.

- 15 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: 1A to 40A, and effective amount of one or more fibrates (for example, clofibrate, Clofibrade, Etofibrate, Aluminium Clofibrate), and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 20 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: 1A to 40A, and effective amount of one or more LXR agonists, and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 25 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: 1A to 40A, and effective amount of one or more LRP mimics, and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 30 Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one)

11B

compounds selected from the group consisting of: 1A to 40A, and effective amount of one or more 5-HT6 receptor antagonists, and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 5 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: 1A to 40A, and effective amount of one or more nicotinic receptor agonists, and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 10 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: 1A to 40A, and effective amount of one or more H3 receptor antagonists, and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 15 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: 1A to 40A, and effective amount of one or more histone deacetylase inhibitors, and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 20 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: 1A to 40A, and effective amount of one or more hsp90 inhibitors, and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 25 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: 1A to 40A, and effective amount of one or more m1 muscarinic receptor agonists, and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 30 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: 1A to 40A, 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
5 composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: 1A to 40A, 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
10 composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: 1A to 40A, 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
15 composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: 1A to 40A, 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
20 composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: 1A to 40A, 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
25 composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds selected from the group consisting of: 1A to 40A, 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: 1A to
30 40A can be useful as gamma secretase modulators and can be useful in the

115

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.

5 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
10 of: 1A to 40A.

 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
15 formula (I) being selected from the group consisting of: 1A to 40A.

 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
20 selected from the group consisting of: 1A to 40A.

 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
25 consisting of: 1A to 40A.

 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

116

(I) to a patient in need of treatment, said compound of formula (I) being selected from the group consisting of: 1A to 40A.

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
5 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: 1A to 40A.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating
10 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: 1A to 40A.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating
15 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: 1A to 40A.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating
20 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: 1A to 40A.

25 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
30 selected from the group consisting of: 1A to 40A.

117

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.

5 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)
10 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
15 consisting of: BACE inhibitors (beta secretase inhibitors); muscarinic antagonists (e.g., m₁ agonists or m₂ antagonists); cholinesterase inhibitors (e.g., acetyl- and/or butyrylcholinesterase 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;
20 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
25 (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);
30 fibrates (such as, for example, clofibrate, Clofibrade, Etofibrate, and

119

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: 1A to 40A, and the administration of one or more (e.g., one) other pharmaceutical active ingredients (e.g., drugs). The compounds of formula 1A to 40A, and the other drugs can be administered separately (i.e., each is in its own separate dosage form), or the compounds of formula 1A to 40A 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: 1A to 40A 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., m₁ agonists or m₂ antagonists), cholinesterase inhibitors (e.g., acetyl- and/or butyrylcholinesterase 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;

119

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, clofibrate, Clofibrade, 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 Aβ 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: 1A to 40A 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., m₁ agonists or m₂ antagonists), cholinesterase inhibitors (e.g., acetyl- and/or butyrylcholinesterase 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

120

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: 1A to 40A 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, clofibrate, Clofibrate, 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: 1A to 40A, 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-piperidiny]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

12d

- effective) amount of a compound of formula (I) selected from the group consisting of: 1A to 40A, 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 -
- 5 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
- 10 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 A β antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors.

- Another embodiment of this invention is directed to a method of treating
- 15 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: 1A to 40A, 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
- 20 Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of formula (I) selected from the group consisting of: 1A to 40A, 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
- 25 Down's 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: 1A to 40A to a patient in need of treatment.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Down's syndrome, comprising administering an effective (i.e., therapeutically

172

effective) amount of a compound of formula (I) selected from the group consisting of: 1A to 40A, 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
5 effective) amount of one or more (e.g., one) compounds of formula (I) selected
from the group consisting of: 1A to 40A, in combination with an effective (i.e.,
therapeutically effective) amount of one or more cholinesterase inhibitors (such
as, for example, ($\pm$)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-
piperidinyl]methyl]-1 *H*-inden-1-one hydrochloride, i.e., donepezil hydrochloride,
10 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
15 of: 1A to 40A, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective)
amount of one or more (e.g., one) cholinesterase inhibitors (such as, for example,
($\pm$)-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: 1A to 40A in combination with an effective (i.e.,
therapeutically effective) amount of one or more compounds selected from the
25 group consisting of cholinesterase inhibitors (such as, for example, ($\pm$)-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), A β antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and
beta secretase inhibitors. The pharmaceutical compositions also comprise a
30 pharmaceutically acceptable carrier.

123

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: 1A to 40A 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: 1A to 40A) 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 7 and 9 to 22

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 05/03/2007 (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 herein by reference thereto.

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

126

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.

- 5 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.

- 10 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.

- 15 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.

- 20 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.

- 25 The invention disclosed herein is exemplified by the following example 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.

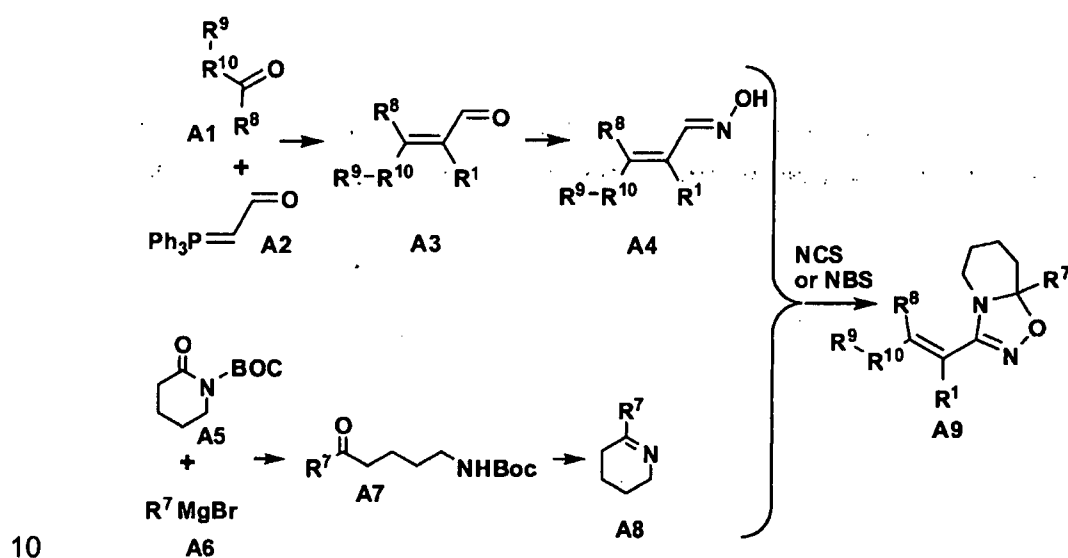
- 30 Where NMR data are presented, ^1H spectra were obtained on either a Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H), Varian Gemini-300 (300 MHz) or XL-400 (400 MHz) and are reported as ppm down field from Me_4Si with number of protons,

12A

1 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% CH₃CN, 5 min – 95%
 5 CH₃CN, 7 min – 95% CH₃CN, 7.5 min – 10% CH₃CN, 9 min – stop. The observed
 parent ion is given.

EXAMPLES

Method A, Compound 1 of Table 1



Method A, Step 1

The following method was adapted for the oxadiazoline synthesis (Tsuge, Otohiko; Kanemasa, Shuji; Suga, Hiroyuki; Nakagawa, Norihiko. *Bulletin of the*
 15 *Chemical Society of Japan* (1987), 60(7), 2463-73).

Compound A1 (R⁸ = H, R¹⁰ = 3-MeO-Phenyl, R⁹ = 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
 20 g of A3 (R¹ = H, R⁸ = H, R¹⁰ = 3-OMePhenyl, R⁹ = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl)).

Method A, Step 2

A3 ($R^1 = H$, $R^8 = H$, $R^{10} = 3\text{-MeO-Phenyl}$, $R^9 = 4\text{-(4-Methyl-imidazol-1-yl)}$, 2.7 g) and potassium acetate (1.4 g) in 120 mL MeOH was cooled to 0°C before
5 hydroxylamine 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** ($R^1 = H$, $R^8 = H$, $R^{10} = 3\text{-MeO-Phenyl}$, $R^9 = 4\text{-(4-Methyl-imidazol-1-yl)}$).
10 MS (M+1): 258.

Method A, Step 3

To the solution of **A5** (1.98g, 9.94mmol) in 30ml of anhydrous THF at -78°C was slowly added **A6** ($R^7 = 4\text{-Fluorophenyl}$, 11.9ml, 11.92mmol) over 20 minutes.
15 The mixture was warmed up to r.t. and stirred at r.t. overnight. The reaction was quenched by adding 2M HCl aqueous solution to PH = 3, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 , washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered. The filtrate was concentrated and purified by Isco using 20% of EtOAc/Hexane. Yield: 1.4g of **A7**. ^1H NMR (CDCl_3 400 MHz): 7.96 (m, 2H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.64 (bs, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).
20

Method A, Step 4

To the solution of **A7** ($R^7 = 4\text{-Fluorophenyl}$, 0.9g, 3.05mmol) in 3ml of TFA
25 was added 3A molecular sieves. After stirring at room temperature for 4h, the reaction was neutralized by adding saturated NaHCO_3 aqueous solution to PH = 10, the mixture was extracted with CH_2Cl_2 , washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and filtered. The residue is pure **A8**. Yield: 0.46g. MH^+ : 178.2.

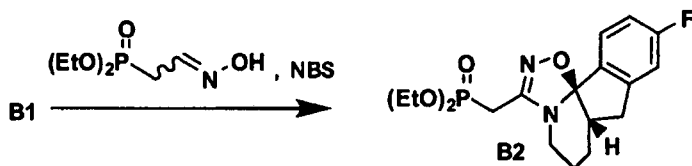
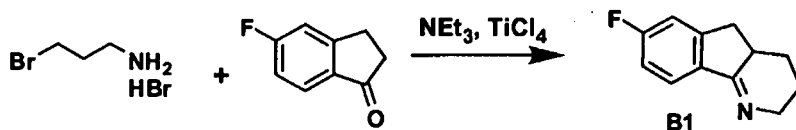
R9

Method A, Step 5

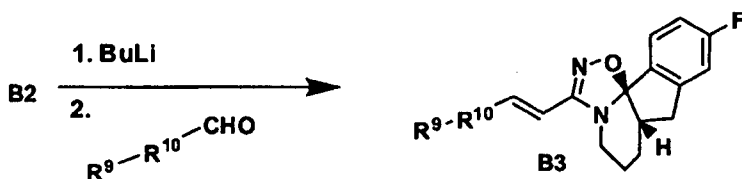
To the solution of **A4** (0.098g, 0.381mmol) in 2ml of DCM was added NCS (0.051g, 0.381mmol) at 0°C. After stirring at 0°C for 1h, **A8** (0.068g, 0.381mmol) and Et₃N (0.08ml, 0.572mmol) in 1ml of DCM was added at 0°C. the mixture was
5 then stirred at r.t. for 24h, extracted with CH₂Cl₂ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated and purified by reverse-phase HPLC to give 0.035g of **A9** (R¹ = R⁸ = H, R¹⁰ = 3-OMePhenyl, R⁹ = 4-(4-Methyl-imidazol-1-yl, R⁷ = 4-Fluorophenyl). ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7.74 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.4 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 8.2 and 1.6 Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 3H),
10 6.94 (s, 1H), 6.52 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.19-2.40 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.48(m, 1H). MS (M+1): 433.2.

The compounds 1-7 and 9-15 in Table 1 were synthesized using methods similar to that of **Method A**.

15

Method B, compound 18 of Table 1

20



130

Method B, Step 1: 7-Fluoro-3,4,4a,5-tetrahydro-2H-indeno[1,2-b]pyridine (B1)

3-Bromopropylamine (4.7g, 21.7mmole) and 5-Fluoro-1-indanone (2.5g, 16.7mmole) were dissolved in 50ml DMF and the reaction was cooled to 0°C. Triethylamine (13.5g, 133mmole) was added. 20ml DCM was also added to help
5 with the stirring. Titanium chloride (1M in DCM, 15ml) was then added and the ice bath was removed. The reaction was stirred at room temperature overnight. 200ml ether was added and the reaction was filtered through a Celite cake. The filtrate was concentrated to dryness under vacuum. The residue was dissolved in 200ml ether and washed with brine (2x200ml). The organic layer was dried over
10 sodium sulfate and concentrated to dryness. 2.6g Black oil was obtained and it was used in next step without further purification.

Method B, Step 2: Diethyl ((7aS,12a1R)-10-fluoro-6,7,7a,8-tetrahydro-5H-indeno[1,2-b][1,2,4]oxadiazolo[4,5-a]pyridin-3-yl)methylphosphonate (B2)

15 Diethyl 2-(hydroxyimino)ethylphosphonate (1.87g, 9.63mmole) was dissolved in 30ml DMF and the reaction was cooled to 0°C. N-bromosuccinimide (1.71g, 9.63mmole) in 15ml DMF was added and the reaction was stirred at 0°C for half hour. B1 (2.6g, 9.63mmole) and triethylamine (0.96g, 9.6mmole) in 25ml DMF was added. The reaction was stirred at room temperature overnight. DMF
20 was removed and the residue was partitioned between 100ml EtOAc and 100ml water. The organic layer was washed with water (2x100ml), dried with Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by column (EtOAc/hexane from 25/75 to 100/0 in 45 minutes, 120g silica). Yield: 0.64g, 17%. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7.43 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.76 (m, 1H),
25 3.26 (dd, J = 15.4 and 5.9 Hz, 1H), 2.80-3.10 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.34 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.30, (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.38 (t, J= 7.3 Hz, 6H), 1.05 (m, 1H).

13d

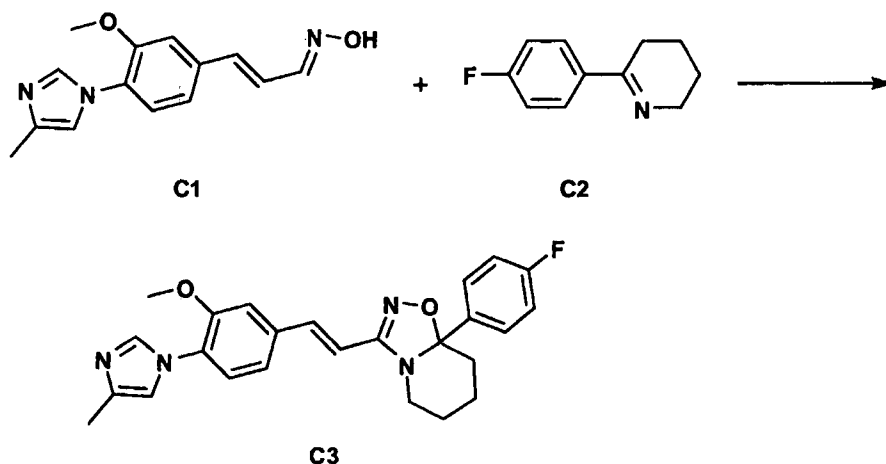
Method B, Step 3: (7aS,12a1R)-10-fluoro-3-(3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)styryl)-6,7,7a,8-tetrahydro-5H-indeno[1,2-b][1,2,4]oxadiazolo[4,5-a]pyridine (B3, R⁹ = 4-(4-Methylimidazol-1-yl), R¹⁰ = 3-MeO-Phenyl)

- 5 **B2** (0.24g, 0.63mmole) was dissolved in THF and the reaction was cooled to -78°C. n-Butyllithium (2.5ml in Hexane, 0.28ml) was added and the reaction was stirred at -78°C for 30 minutes. 3-methoxy-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyde (0.136g, 0.63mmole) 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
- 10 one hour. THF was removed and the residue was partitioned between 100ml EtOAc and 100ml water. The organic layer was washed with water (2x100ml), dried with Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by column (EtOAc/hexane from 25/75 to 100/0 in 45 minutes, 120g silica). Yield: 0.19g, 68%. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): 7.73 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.1, 5.12 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (m, 3H),
- 15 6.52 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.30 (dd, J = 16.1 and 5.9 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.06, (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.10 (m, 1H). MS (M+1): 445.2.

- 20 Compounds 19-21 in Table 1 were synthesized using methods similar to that of **method B**. Starting from 2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-(4-fluorophenyl)ethanone, compounds 16 and 17 in Table 1 were synthesized using methods similar to that of **method B**.

132

123

Method C

To a dichloromethane solution of C1 is added 1 eq of N-chlorosuccinimide, and the solution is stirred until the disappearance of C1 monitored by a reverse phase HPLC system. To this solution is added C2 (1 eq) and the solution is stirred overnight to generate compound C3, which is isolated by methods known to those with ordinary skill in the art.

Assay:

Secretase Reaction and A β 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 A β , A β 40 and A β 42 were measured using electrochemiluminescence (ECL) based sandwich immunoassays. Total A β was determined using a pair of antibodies TAG-W02 and biotin-4G8, A β 40 was identified with antibody pairs TAG-G2-10 and biotin-4G8, while A β 42 was identified with TAG-G2-11 and biotin-4G8. The ECL signal was measured using Sector Imager 2400 (Meso Scale Discovery).

MS Analysis of A β Profile: A β 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

133

array. Mass spectra of A β captured on the array were read on SELDI ProteinChip Reader (Bio-Rad) according to manufacture's instructions.

CSF A β Analysis: A β in rat CSF was determined using MSD technology as described above. A β 40 was measured using antibody pair Tag-G2-10 and biotin-4G8, while A β 42 was measured using Tag-anti A β 42 (Meso Scale Discovery) and biotin-4G8. The ECL signal was measured using Sector Imager 2400 (Meso Scale Discovery).

Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometric (MALDI MS) analysis of A β is performed on a Voyager-DE STR mass spectrometer (ABI, Framingham, MA). The instrument is equipped with a pulsed nitrogen laser (337 nm). Mass spectra are 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 μ L of immunoprecipitated A β sample is mixed with 3 μ L of saturated α -cyano-4-hydroxycinnamic acid solution in 0.1% TFA/acetonitrile. The sample-matrix solution is then applied to the sample plate and dried at ambient temperature prior to mass spectrometric analysis. All the spectra are externally calibrated with a mixture of bovine insulin and ACTH (18-39 clip).

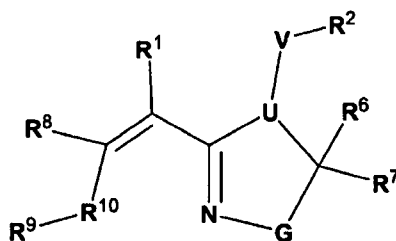
Compounds 1, 2, and 9 to 12 had a Cellular Ab42 IC₅₀ in the range of 200 nM to 20,000 nM, with an Ab total to Ab42 selectivity in the range of 100 to 6 fold.

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.

CLAIMS

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:

10 either (i) R^2 and R^6 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-C8
cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered heterocyclenyl
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
15 below; or (ii) R^2 and R^6 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-
C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered
heterocyclenyl 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
20 independently selected from the group consisting of the moieties shown
below; and R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl, C4-
C8 cycloalkenyl, 5-8 membered heterocyclyl or 5-8 membered
heterocyclenyl moiety, with each of said cycloalkyl or heterocyclyl moiety
being unsubstituted or optionally independently being substituted with 1-5
25 substituents which can be the same or different, each substituent being

135

independently selected from the group consisting of the moieties shown below;

and

U is $\begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{---C(R}^5\text{) or N;}$

5 G is O or S;

V is selected from the group consisting of a bond, O, -C(O)-, and N(R¹⁴);

R¹, R⁵ and R⁷ (when R⁷ is not joined to R⁶) can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-,
10 heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- can be unsubstituted or optionally independently substituted with 1-5 substituents which can be the same or different, each substituent being independently selected from
15 the group consisting of the moieties shown below;

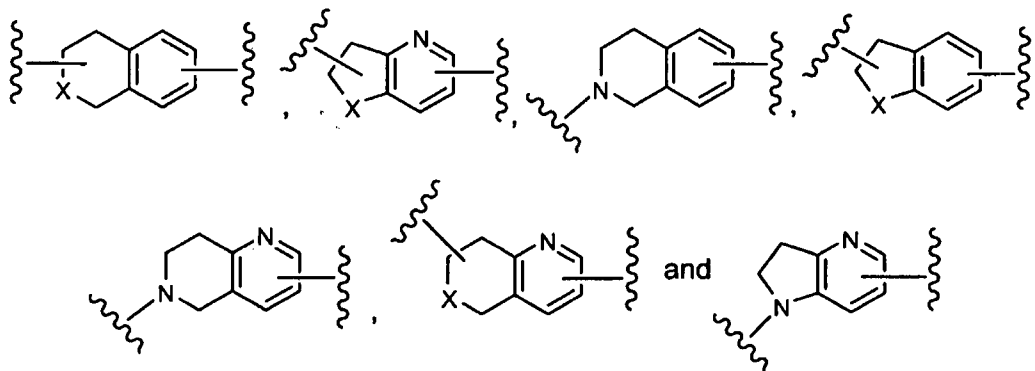
or, alternatively, R¹ and R⁸ are taken together to form a bond;

R¹⁴ is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -CN, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶),
20 -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, and -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶);

R⁸ is selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, with each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-,
25 heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- 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;

136

R¹⁰ is selected from the group consisting of a bond, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl-, heterocyclalkyl- and the moieties:



5

where X is O, N(R¹⁴) or S;

wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl-
 10 heterocyclalkyl- for R¹⁰ as well as the above-noted moieties for R¹⁰ 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; and

R⁹ is selected from the group consisting of alkyl-, alkenyl- and alkynyl-,
 15 aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclalkyl- can be
 20 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,

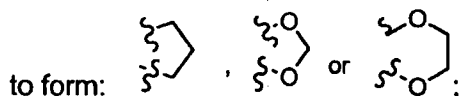
R¹⁵, R¹⁶ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylcycloalkyl, arylheterocyclyl, R¹⁸-alkyl,

137

R^{18} -cycloalkyl, R^{18} -cycloalkylalkyl, R^{18} -heterocyclyl, R^{18} -heterocyclalkyl, 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, $-\text{NO}_2$, halo,
- 5 heteroaryl, HO-alkoxyalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alkyl-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{aryl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocyclyl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$,
- 10 $-\text{O-heterocyclyl}$, $-\text{O-cycloalkylalkyl}$, $-\text{O-heterocyclalkyl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})\text{-(heteroarylalkyl)}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$ and
- 15 $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$;

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



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

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

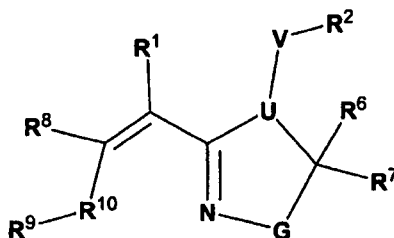
- wherein each of the alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^1 , R^2 - R^6 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{14} is independently unsubstituted or optionally substituted by 1 to 5 R^{21} groups independently selected from the group
- 25 consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alkyl-N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$,

-CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵, -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶),
-N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷),
-N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷),
-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, =NOR¹⁵, -N₃, -NO₂ and
-S(O)₂R¹⁵; and

wherein each of the alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R²¹ is independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R²² groups independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl,

cycloalkenyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, halo, -CF₃, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -alkyl-C(O)OR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, =NOR¹⁵, -NO₂, -S(O)R¹⁵ and -S(O)₂R¹⁵.

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:

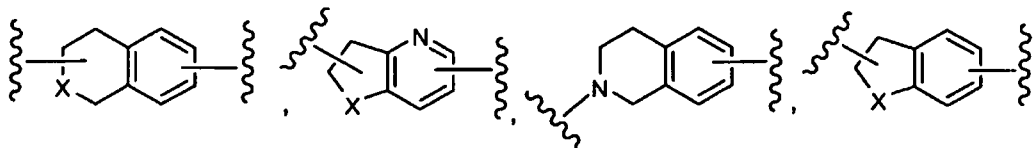
$$U \text{ is } \begin{cases} -C(R^5) \text{ or } N; \end{cases}$$

G is O or S:

V is selected from the group consisting of a bond, O, -C(O), and N(R¹⁹);

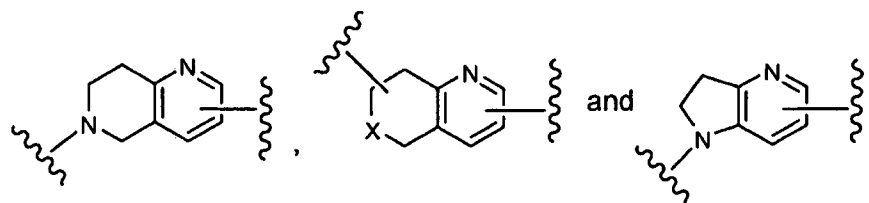
139

- R^1 , R^5 and R^7 can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of H, alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl-, wherein each of said alkyl-, alkenyl- and alkynyl-, aryl-, arylalkyl-, alkylaryl-, cycloalkyl-, cycloalkylalkyl-, heteroaryl-, heteroarylalkyl-, heterocyclyl- and heterocyclylalkyl- 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 and R^6 are joined together to form a C4-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;
- R^{14} is selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -CN, -C(O) R^{15} , -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R^{15})(R^{16}), -S(O)N(R^{15})(R^{16}), -S(O)₂N(R^{15})(R^{16}), -C(=NOR¹⁵) R^{16} , and -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶);
- 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, -NH₂, -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:



1240

131



where X is O, NH or S;

wherein each of said aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocyclyl and the above-noted moieties for R¹⁰ can be unsubstituted or optionally independently substituted with

- 5 1-3 substituents which can be the same or different, each being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups; and

- R⁹ is selected from the group consisting of alkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, arylalkyl, alkylaryl, heteroarylalkyl and heterocyclylalkyl wherein each
10 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups.

- 15 3. The compound of claim 1, wherein U is C(R⁵).
4. The compound of claim 1, wherein U is N.
5. The compound of claim 1, wherein G is O.
- 20 6. The compound of claim 1, wherein G is S.
7. The compound of claim 1, wherein R¹ is H.
- 25 8. The compound of claim 1, wherein R¹ is alkyl.
9. The compound of claim 1, wherein R¹ is methyl.

mhl

10. The compound of claim 1, wherein:

(a) R^2 and R^6 are joined together to form a cyclopentyl ring; or

5 (b) R^2 and R^6 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups; or

(c) R^2 and R^6 are joined together to form a cyclohexyl ring; or

10 (d) R^2 and R^6 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups.

11. The compound of claim 1 wherein:

15 (a) R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and said ring is fused with an aryl or heteroaryl ring, and said resulting fused ring is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents; or

(b) R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted
20 with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and said ring is fused with an aryl ring, and said resulting fused ring is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents; or

(c) R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted
25 with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and said ring is fused with a phenyl ring, and said resulting fused ring is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents; or

(d) R^2 and R^6 are joined together to form a ring, and said ring is fused with an aryl or heteroaryl ring; or

(e) R^2 and R^6 are joined together to form a ring, and said ring is
30 fused with a phenyl ring; or

(f) R^2 and R^6 are joined together to form a heterocyclyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and said ring is fused with an aryl or heteroaryl ring, and said resulting fused ring is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents; or

5 (g) R^2 and R^6 are joined together to form a heterocyclyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and said ring is fused with an aryl ring, and said resulting fused ring is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents; or

(h) R^2 and R^6 are joined together to form a heterocyclyl ring
10 optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and said ring is fused with a phenyl ring, and said resulting fused ring is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents; or

(i) R^2 and R^6 are joined together to form a heterocyclyl ring, and said ring is fused with an aryl or heteroaryl ring; or

15 (j) R^2 and R^6 are joined together to form a heterocyclyl ring, and said ring is fused with a phenyl ring; or

(k) U is N, and R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and said ring is fused with an aryl or heteroaryl ring, and said resulting fused ring
20 is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents; or

(l) U is N, and R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and said ring is fused with an aryl ring, and said resulting fused ring is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents; or

25 (m) U is N, and R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and said ring is fused with a phenyl ring, and said resulting fused ring is optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents; or

(n) U is N, and R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl
30 ring, and said ring is fused with an aryl or heteroaryl ring; or

123

(o) U is n, and R² and R⁶ are joined together to form a piperidiny ring (e.g., U is N), and said ring is fused with a phenyl ring.

12. The compound of claim 1 wherein:

5 (a) R² and R⁶ are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents, and R⁶ and R⁷ are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents; or

10 (b) R² and R⁶ are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents, and R⁶ and R⁷ are joined together to form a ring that is fused with an aryl or heteroaryl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents.

15 (c) R² and R⁶ are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents, and R⁶ and R⁷ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with an aryl or heteroaryl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents; or

20 (d) R² and R⁶ are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents, and R⁶ and R⁷ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with an aryl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents; or

25 (e) R² and R⁶ are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents, and R⁶ and R⁷ are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with a phenyl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents; or

30 (f) R² and R⁶ are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R²¹ substituents, and R⁶ and R⁷ are joined

AHP

together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with a phenyl ring, said phenyl moiety being substituted with 1-3 independently selected halos; or

(g) R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a cyclopentyl ring that is fused with a phenyl ring, said phenyl moiety being substituted with 1-3 F; or

(h) R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a tetrahydropyranyl ring that is fused with a phenyl ring, said phenyl moiety being substituted with 1-3 F; or

(i) R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a cyclopentyl ring that is fused with a phenyl ring, wherein said phenyl moiety is substituted with 1 F; or

(j) R^2 and R^6 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a tetrahydropyranyl ring that is fused with a phenyl ring, wherein said phenyl moiety is substituted with 1 F; or

(k) R^2 and R^6 are joined together to form a heterocyclyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents; or

(l) R^2 and R^6 are joined together to form a heterocyclyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a ring that is fused with an aryl or heteroaryl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents; or

(m) R^2 and R^6 are joined together to form a heterocyclyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with an

145

aryl or heteroaryl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents; or

(n) R^2 and R^6 are joined together to form a heterocyclyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with an aryl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents; or

(o) R^2 and R^6 are joined together to form a heterocyclyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with a phenyl ring, said resulting fused ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents; or

(p) R^2 and R^6 are joined together to form a heterocyclyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with a phenyl ring, said phenyl moiety being substituted with 1-3 independently selected halos; or

(q) R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a cyclopentyl ring that is fused with a phenyl ring, said phenyl moiety being substituted with 1-3 independently selected halos; or

(r) R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a tetrahydropyranyl ring that is fused with a phenyl ring, said phenyl moiety being substituted with 1-3 independently selected halos; or

(s) R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a cyclopentyl ring that is fused with a phenyl ring, wherein said phenyl moiety is substituted with 1 F; or

MB

(t) R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring optionally substituted with 1 to 5 independently selected R^{21} substituents, and R^6 and R^7 are joined together to form a tetrahydropyranyl ring that is fused with a phenyl ring, wherein said phenyl moiety is substituted with 1 F; or

5 (u) R^2 and R^6 are joined together to form a heterocyclyl ring, and R^6 and R^7 are joined together to form a C4-C8 cycloalkyl ring that is fused with a phenyl ring, said phenyl moiety being substituted with 1-3 independently selected halos; or

10 (v) R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring, and R^6 and R^7 are joined together to form a cyclopentyl ring that is fused with a phenyl ring, said phenyl moiety being substituted with 1-3 independently selected halos; or

(w) R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring, and R^6 and R^7 are joined together to form a tetrahydropyranyl ring that is fused with a phenyl ring, said phenyl moiety being substituted with 1-3 independently selected halos; or

(x) R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring, and R^6 and R^7 are joined together to form a cyclopentyl ring that is fused with a phenyl ring, wherein said phenyl moiety is substituted with 1 F; or

20 (y) R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring, and R^6 and R^7 are joined together to form a tetrahydropyranyl ring that is fused with a phenyl ring, wherein said phenyl moiety is substituted with 1 F.

13. The compound of claim 1, wherein:

25 (a) U is N, G is O, and R^2 and R^6 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, G is O, and R^2 and R^6 are joined together to form a piperidinyl ring including the N of U as the nitrogen of said piperidinyl ring, wherein
30 said piperidinyl ring is substituted with 1-3 substituents which can be the same or

147

different, each being independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups; or

(c) U is N, G is O, and R² and R⁶ are joined together to form a pyrrolidinyl ring including the N of U as the nitrogen of said pyrrolidinyl ring, which
5 is unsubstituted; or

(d) U is N, G is O, and R² and R⁶ 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
10 halo, alkyl, -CN, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups; or

(e) U is N, G is O, and R² and R⁶ are joined together to form a piperazinyl ring including the N of U as a nitrogen of said piperazinyl ring, which is unsubstituted; or

(f) U is N, G is O, and R² and R⁶ are joined together to form a
15 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups.

20 14. The compound of claim 1, wherein

(a) R² and R⁶ are joined together to form a morpholinyl ring which is unsubstituted; or

(b) R² and R⁶ are joined together to form a morpholinyl ring, which is substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being
25 independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups; or

(c) R² and R⁶ are joined together to form a pyranlyl ring which is unsubstituted; or

(d) R² and R⁶ are joined together to form a pyranlyl ring, which is
30 substituted with 1-3 substituents which can be the same or different, each being

independently selected from the group consisting of halo, alkyl, -CN, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups; or

(e) R² and R⁶ are joined together to form a pyrrolidinyl ring which is unsubstituted; or

- 5 (f) R² and R⁶ are joined together to form a pyrrolidinyl 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups.

- 10 15. The compound of claim 1, wherein R⁷ is aryl.

16. The compound of claim 1, wherein R⁷ is an unsubstituted phenyl.

- 15 17. The compound of claim 1, wherein R⁷ 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups.

18. The compound of claim 1, wherein R⁷ is 4-fluorophenyl.

20

19. The compound of claim 1, wherein:

(a) R⁷ is unsubstituted naphthyl; or

(b) R⁷ 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy, alkoxy, aryl and heteroaryl groups; or

25

(c) R⁷ is unsubstituted biphenyl; or

(d) R⁷ 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, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, hydroxy and alkoxy groups; or

(e) R⁷ is 3-(1,1'-biphenyl)-yl; or

(f) R⁷ is 4-(1,1'-biphenyl)-yl.

5

20. The compound of claim 1, wherein R⁸ is H.

21. The compound of claim 1, wherein R⁸ is alkyl.

10

22. The compound of claim 1, wherein R⁸ is methyl.

23. The compound of claim 1, wherein R¹⁰ is aryl.

24. The compound of claim 1, wherein R¹⁰ is phenyl.

15

25. The compound of claim 1, wherein R¹⁰ is heteroaryl.

26. The compound of claim 1, wherein R⁹ is unsubstituted heteroaryl.

20

27. The compound of claim 1, wherein R⁹ 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, NH₂, NH(alkyl), N(alkyl)₂, hydroxyl, alkoxy, alkyl substituted with halo, and alkyl substituted with -OR¹⁵.

25

28. The compound of claim 1, wherein R⁹ is imidazol-1-yl.

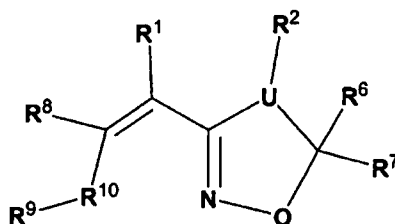
29. The compound of claim 1, wherein R⁹ is 4-methyl-imidazol-1-yl.

150

141

30. The compound of claim 1, wherein R⁹ is 5-chloro-4-methyl-imidazol-1-yl.

31. A compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters
5 or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



wherein U is C(H) or (C(alkyl));

R¹ is H;

10 R² and R⁶ are connected to form a 4-7 membered cycloalkyl ring;

R⁷ is phenyl;

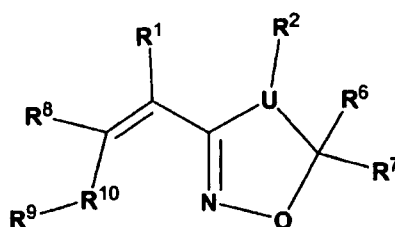
R⁸ is H;

R¹⁰ is alkoxy-substituted phenyl; and

R⁹ is 4-methyl-imidazol-1-yl.

15

32. A compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters
or prodrugs of said compound, said compound having the general structure
shown in the formula:



20 wherein U is CH, C(alkyl) or N;

R¹ is H;

R² and R⁶ are connected to form a 5-7 membered heterocyclyl ring;

R⁷ is phenyl;

152

143

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

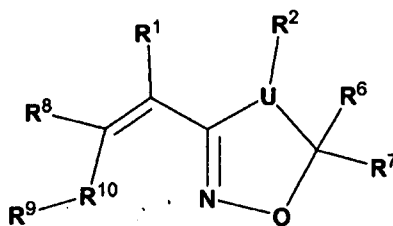
R^8 is H;

R^{10} is phenyl; and

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

5

35. A compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



10 wherein U is CH, C(alkyl) or N;

R^1 is H;

R^2 and R^6 are connected to form a piperidinyl ring;

R^7 is phenyl;

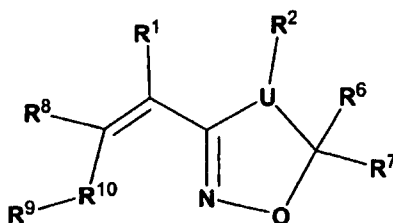
R^8 is H;

15 R^{10} is phenyl; and

R^9 is imidazol-1-yl.

36. A compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:

20



wherein U is CH, C(alkyl) or N;

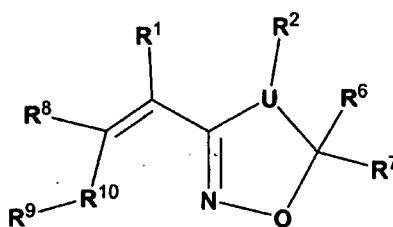
R^1 is H;

153

144

- R^7 is H;
 R^2 and R^6 are connected to form a piperazinyl ring;
 R^8 is H;
 R^{10} is alkoxy-substituted phenyl; and
5 R^9 is imidazol-1-yl.

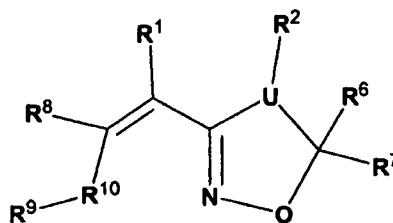
37. A compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



10 wherein U is CH, C(alkyl) or N;

- R^1 is H;
 R^7 is (alkoxy)aryl-alkyl-;
 R^2 and R^6 are connected to form a piperidinyl ring;
15 R^8 is H;
 R^{10} is (alkoxy-substituted)aryl; and
 R^9 is imidazol-1-yl.

38. A compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, esters or prodrugs of said compound, said compound having the general structure shown in the formula:



20 wherein U is CH, C(alkyl) or N;

154

145

R¹ is H;

R² and R⁶ are connected to form a piperazinyl ring;

R⁷ is phenyl substituted with halo;

R⁸ is H;

5 R¹⁰ is (alkoxy-substituted)aryl; and

R⁹ is imidazol-1-yl.

39. The compound of claim 1 selected from the group consisting of the compounds of formulas 1A to 40A, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate
10 or ester thereof.

40. The compound of claim 1 selected from the group consisting of the compounds of formulas 1A to 40A.

15 41. A compound selected from the group consisting of the compounds of formulas: 1 to 7 and 9 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof.

20 42. A compound selected from the group consisting of the compounds of formulas: 1 to 7 and 9 to 22.

43. The compound of claim 42 wherein said compound is a pharmaceutically acceptable salt of the compound of claim 42.

25 44. The compound of claim 42 wherein said compound is a solvate of the compound of claim 42.

45. The compound of claim 42 wherein said compound is an ester of the compound of claim 42.

30

155

46. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, and a pharmaceutically acceptable carrier.

47. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective
5 amount of a compound of claim 42, and a pharmaceutically acceptable carrier.

48. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, and a pharmaceutically acceptable carrier, and
10 and an effective amount of one or more other pharmaceutically active drugs selected from 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.

15

49. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 42, and a pharmaceutically acceptable carrier,
and and an effective amount of one or more other pharmaceutically active drugs
selected from the group consisting of: (a) drugs useful for the treatment of
20 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.

25

50. 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.

156

51. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 42, and a pharmaceutically acceptable carrier, and an effective amount of one or more BACE inhibitors.

5 52. 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

10 (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 from 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
15 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
20 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
25 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

30 (6) comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or ester

157

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.

158

53. 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.

5 54. 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.

10 55. 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.

15 56. 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.

20 57. A method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of claim 42 to a patient in need of treatment.

58. 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.

25 59. A method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of a compound of claim 42 to a patient in need of treatment.

30 60. 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:

159

150

(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.

15

61. 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 A β antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors, to a patient in need of such treatment.

20

62. 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.

25

63. 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 inhibitors, to a patient in need of treatment, or

30

160

(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

161

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, Clofibrade, 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

162

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

103

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

164

(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
5 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 a compound of claim 1, in combination with an effective amount of one or more cholinesterase inhibitors, to a patient in need of treatment.

10 (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
15 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
20 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
25 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
30 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.

- 5 64. 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
- 10 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.

166

MODULADORES DE GAMMA SECRETASA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos heterocíclicos útiles como moduladores de gamma secretasa (incluyendo inhibidores, antagonistas y similares), composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y métodos de tratamiento que utilizan los compuestos y composiciones para tratar diversas enfermedades que incluyen trastornos del sistema nervioso central tales como, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades relacionadas con la deposición de proteína amiloide. Son especialmente útiles para reducir la producción de beta Amiloide (en adelante en la presente denominado A β) lo cual es eficaz en el tratamiento de enfermedades causadas por A β tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y el Síndrome de Down.

Antecedentes 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. Actualmente, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se encuentra limitado a terapias sintomáticas con un agente mejorador de los síntomas representado por un inhibidor de acetilcolinesterasa, y el remedio básico el cual previene el progreso de la enfermedad no ha sido desarrollado. Un método para controlar la causa del inicio de las enfermedades patológicas debe ser desarrollado para la creación del remedio básico de la enfermedad de Alzheimer.

La proteína A β , la cual es un metabolito de la proteína precursora amiloide (en adelante denominada en la presente APP por sus siglas en inglés), se considera que está muy involucrada en la degeneración y pérdida de neuronas

así como también en el inicio de las enfermedades demenciales (por ejemplo, véase Klein W L, et al *Proceeding National Academy of Science USA*, 2 de Sept., 2003, 100(18), p. 10417–22, sugieren una base molecular para la pérdida de memoria reversible.

Nitsch R M, y 16 otros, *Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease*, *Neuron*, 22 de Mayo, 2003, 38(4), p. 547–554) sugieren que los componentes principales de la proteína A β son A β 40 que consiste en 40 aminoácidos y A β 42 que tiene dos aminoácidos adicionales en el terminal C. La A β 40 y A β 42 tienden a sufrir agregación (por ejemplo, véase 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*, 11 de Mayo, 1993, 32(18), p. 4693–4697) y constituyen los componentes principales 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*, 16 de Mayo, 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.).

Adicionalmente, se sabe que las mutaciones de APP y genes de presenelina, que se observan en la enfermedad de Alzheimer familiar, aumentan la producción de A β 40 y A β 42 (por ejemplo, ver Gouras G K, et al, *Intraneuronal A β 142 accumulation in human brain*, *American Journal of Pathology*, Enero 2000, 156(1), p. 15–20. También, 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 in neurons and nonneuronal cells*, *Journal of Biological Chemistry*, 19 de Dic.,

168

1997, 272(51), p. 32247–32253.). Por consiguiente, se necesitan compuestos que reduzcan la producción de A β 40 y A β 42 como un agente para controlar el progreso de la enfermedad de Alzheimer o para prevenir la enfermedad.

Estas A β s son producidas cuando la APP se disocia por beta secretasa y posteriormente es degradada ("clipped") por gamma secretasa. Por lo tanto, la creación de inhibidores de γ secretasa y β secretasa ha sido intentada con el propósito de reducir la producción de A β s. Muchos de estos inhibidores de secretasa ya conocidos son péptidos o peptidomiméticos tales como L-685,458. L-685,458, un mímico viejo de la transición de aspartil-proteasa, es un potente inhibidor de la actividad de γ -secretasa precursora de proteína β amiloide, Biochemistry, 1 de Agosto, 2000, 39(30), p. 8698–8704).

También de interés en conexión con la presente invención son: US 2007/0117798 (Eisai, publicada el 24 de mayo, 2007); US 2007/0117839 (Eisai, publicada el 24 de mayo, 2007); US 2006/0004013 (Eisai, publicada el 5 de Enero, 2006); WO 2005/110422 (Boehringer Ingelheim, publicada el 24 de Noviembre, 2005); WO 2006/045554 (Cellzone AG, publicada el 4 de mayo, 2006); WO 2004/110350 (Neurogenetics, publicada el 23 de diciembre, 2004); WO 2004/071431 (Myriad Genetics, publicada el 26 de agosto, 2004); US 2005/0042284 (Myriad Genetics, publicada el 23 de febrero, 2005) y WO 2006/001877 (Myriad Genetics, publicada el 5 de enero, 2006).

Existe una necesidad de brindar nuevos compuestos, formulaciones, tratamientos y terapias para tratar enfermedades y trastornos asociados con A β . Por lo tanto, es un objetivo de esta invención proveer compuestos útiles en el tratamiento o prevención o mejora de dichas enfermedades y trastornos.

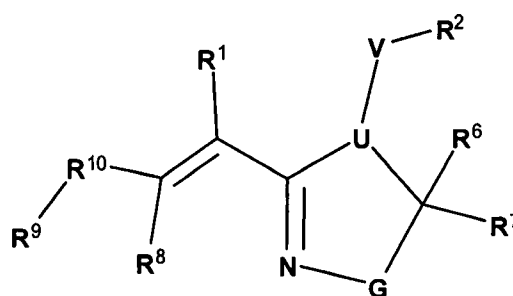
Síntesis de la Invención

En sus muchas realizaciones, la presente invención provee una novedosa clase de compuestos heterocíclicos como moduladores de gamma secretasa (que

incluyen inhibidores, antagonistas y similares), métodos 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 de tratamiento, prevención, inhibición o mejora de una o más enfermedades asociadas con la A β utilizando dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de esta invención (Fórmula I) pueden ser útiles como moduladores de gamma secretasa y pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve (MCI, según sus siglas en inglés), Síndrome de Down, Glaucoma (Guo et.al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104, 13444–13449 (2007)), angiopatía amiloide cerebral, accidente cerebrovascular o demencia (Frangione et al., Amyloid: J. Protein folding Disord. 8, supl. 1, 36–42 (2001), Microgliosis e inflamación cerebral (M P Lamber, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 6448–53 (1998)), Pérdida de la función olfativa (Getchell, et.al. Neurobiology of Aging, 663–673, 24, 2003).

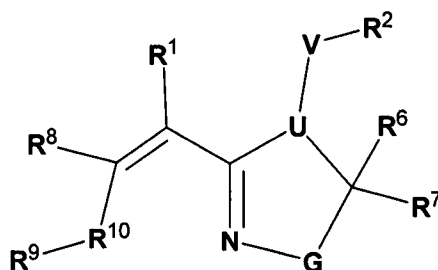
En una realización, la presente solicitud describe un compuesto, o sales, solvatos, ésteres o prodrogas de dicho compuesto aceptables para uso farmacéutico, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la Fórmula I:



Fórmula I

donde R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, G, U y V son según lo descrito más adelante.

En una realización, la presente solicitud describe un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la Fórmula I:



Fórmula IA

donde R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , G, U y V son según lo descrito más adelante.

Los compuestos de la Fórmula I pueden ser útiles como moduladores de gamma secretasa y pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades tales como, por ejemplo, los trastornos del sistema nervioso central tales como la enfermedad de Alzheimer y el Síndrome de Down.

Esta invención también proporciona compuestos de fórmula I.

Esta invención también proporciona sales aceptables para uso farmacéutico de los compuestos de la Fórmula I.

Esta invención también proporciona ésteres aceptables para uso farmacéutico de los compuestos de la Fórmula I.

Esta invención también proporciona solvatos aceptables para uso farmacéutico de los compuestos de la Fórmula I.

Esta invención también proporciona compuestos de fórmula I en forma pura y aislada.

Esta invención también proporciona compuestos de fórmula I en forma pura.

197

Esta invención también proporciona compuestos de fórmula I en forma aislada.

Esta invención también proporciona los compuestos 1A a 42A.

Esta invención también proporciona los compuestos 1 a 7 y 9 a 22.

Esta invención también proporciona los compuestos 1 a 7 y 9.

Esta invención también proporciona los compuestos 10 a 22.

Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I, o una sal, éster o solvato de los mismos aceptable para uso farmacéutico, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de uno o más (por ej. uno) compuestos de fórmula I, o una sal, éster o solvato de los mismos aceptable para uso farmacéutico, y una cantidad eficaz de uno o más (por ej. uno) ingredientes farmacéuticamente activos diferentes (por ej. drogas), y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Esta invención también proporciona un método para modular (incluyendo inhibir, antagonizar y similares) gamma-secretasa, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para modular (incluyendo inhibir, antagonizar y similares) gamma-secretasa, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar una o más enfermedades neurodegenerativas, que comprende administrar una cantidad

eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar una o más enfermedades neurodegenerativas, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación

con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más inhibidores de colinesterasa (tales como, por ejemplo, $(\pm)$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-ona clorhidrato, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos seleccionados del grupo formado por inhibidores de anticuerpo A β , inhibidores de gamma secretasa e inhibidores de beta secretasa.

Esta invención también proporciona combinaciones que comprenden una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos seleccionados del grupo formado por inhibidores de colinesterasa (tales como, por ejemplo, clorhidrato de $(\pm)$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), inhibidores de anticuerpo de A β , inhibidores de gamma secretasa e inhibidores de beta secretasa.

Esta invención también proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno) inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de $(\pm)$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-ona, es

decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de $(\pm)$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno) inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de $(\pm)$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona terapias de combinación para (1) modular gamma-secretasa, o (2) tratar una o más enfermedades

neurodegenerativas, o (3) inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), o (4) tratar la enfermedad de Alzheimer. Las terapias de combinación son dirigidas a métodos que comprenden la administración de una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I y la administración de una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) ingredientes activos farmacéuticos diferentes (por ej., drogas).

Esta invención también proporciona un método para tratar el deterioro cognitivo leve, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar el glaucoma, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar la angiopatía amiloide cerebral, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar el accidente cerebrovascular, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar la demencia, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar la microgliosis, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar la inflamación cerebral, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar la pérdida de la función olfativa, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más compuestos seleccionados del grupo formado por inhibidores de colinesterasa, inhibidores de anticuerpo de A β , inhibidores de gamma secretasa e inhibidores de beta secretasa. Las composiciones farmacéuticas también comprenden un portador aceptable para uso farmacéutico.

Esta invención también proporciona un kit que comprende, en recipientes separados, en un único recipiente, composiciones farmacéuticas para utilizar en combinación, donde un recipiente comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I en un portador aceptable para uso farmacéutico, y otro recipiente (es decir, un segundo recipiente) comprende una cantidad eficaz de otro ingrediente farmacéuticamente activo, las cantidades combinadas del compuesto de fórmula I y del otro ingrediente farmacéuticamente activo son eficaces para: (a) tratar la enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de proteína amiloide en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), o (c) tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) modular la actividad de gamma-secretasa.

Esta invención también proporciona un kit que comprende, en recipientes separados, en un único recipiente, composiciones farmacéuticas para utilizar en combinación, donde un recipiente comprende una cantidad eficaz de un

177

compuesto de fórmula I en un portador aceptable para uso farmacéutico, y otro recipiente (es decir, un segundo recipiente) comprende una cantidad eficaz de otro ingrediente farmacéuticamente activo (según lo descrito más adelante), las cantidades combinadas del compuesto de fórmula I y el otro ingrediente farmacéuticamente activo son eficaces para: (a) tratar la enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), o (c) tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) modular la actividad de gamma-secretasa.

Esta invención también proporciona cualquiera de los métodos descritos anteriormente y más adelante donde el compuesto se selecciona del grupo formado por los compuestos 1 a 7 y 9 a 22 (ver Tabla 1).

Esta invención también proporciona cualquiera de los métodos descritos anteriormente y más adelante donde el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo formado por los compuestos 1A a 40A.

Esta invención también proporciona cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente y más adelante donde el compuesto se selecciona del grupo formado por los compuestos 1 a 7 y 9 a 22.

Esta invención también proporciona cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente y más adelante donde el compuesto es cualquiera de los compuestos 1A a 40A.

Otras realizaciones de esta invención se dirigen a cualquiera de las realizaciones que aparecen en lo que antecede o en lo que sigue que se refieren a la fórmula I, o al uso de fórmula I (por ej., las realizaciones dirigidas a los métodos de tratamiento, composiciones farmacéuticas y kits), donde el compuesto es un compuesto de fórmula IA en lugar de fórmula I. Los expertos en

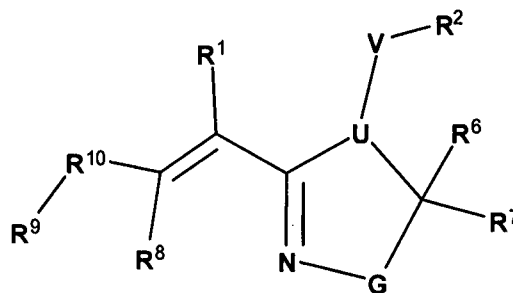
la técnica apreciarán que los compuestos de la Fórmula I y fórmula IA son isómeros entre sí.

Descripción Detallada

En una realización, la presente invención describe compuestos los cuales son representados mediante la Fórmula estructural I, o una sal, solvato, éster o prodroga aceptable para uso farmacéutico de los mismos, donde los diversos restos son descritos más adelante.

Para los compuestos de la Fórmula I y IA, R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , G, U y V son seleccionados en forma individual e independiente.

Por lo tanto, en una realización, la presente invención describe compuestos los cuales son representados mediante la Fórmula estructural I:



Fórmula I

o una sal, solvato, éster o prodroga aceptable para uso farmacéutico de los mismos, donde:

ya sea (i) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C_4-C_8 , cicloalquenilo C_4-C_8 , heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir u opcional e independientemente sustituido con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos mostrados más adelante; o (ii) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C_4-C_8 , cicloalquenilo C_4-C_8 , heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, estando

179

cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir u opcional e independientemente sustituido con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante; y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4-C8, cicloalquenilo C4-C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir u opcional e independientemente sustituido con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, siendo cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

y

U es $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} -C(R^5) \text{ o } N;$

G es O u S;

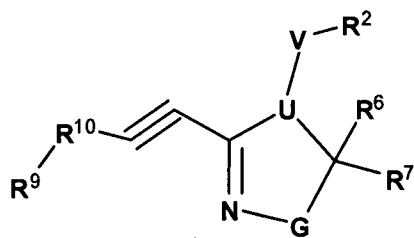
V se selecciona del grupo formado por un enlace, O, $-C(O)-$, y $N(R^{14})$;

R^1 , R^5 y R^7 (cuando R^7 no está unido a R^6) pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

o, alternatively, R^1 y R^8 se toman en forma conjunta para formar un enlace (es decir, existe un triple enlace entre el átomo de carbono al cual R^1 fue

180

unido y el carbono al cual se unió R⁸, es decir, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II:



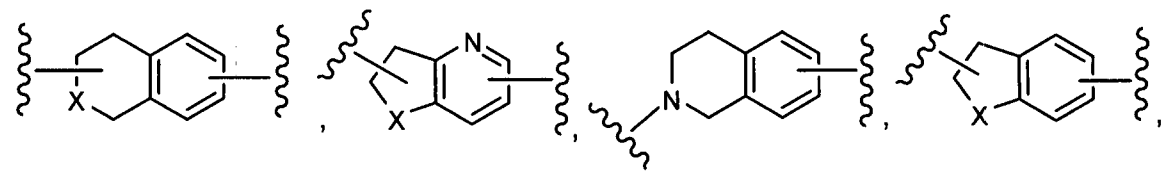
fórmula II

y R⁵ y R⁷ son según lo definido anteriormente);

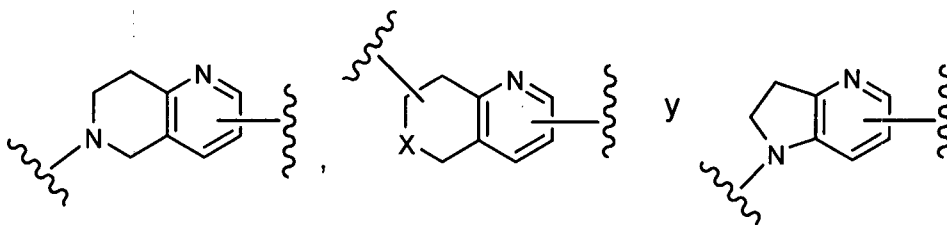
R¹⁴ se selecciona del grupo formado por H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -CN, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, y -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶);

R⁸ se selecciona del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicilil- y heterociclilalquil-, estando cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicilil- y heterociclilalquil- sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

R¹⁰ se selecciona del grupo formado por un enlace, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicilil-, heterociclilalquil- y los restos:



181



donde X es O, N(R¹⁴) o S;

donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- heterociclilalquil- para R¹⁰ así como también los restos antes mencionados para R¹⁰ pueden estar sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante; y

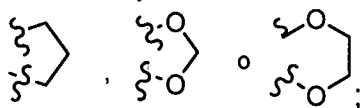
R⁹ se selecciona del grupo formado por alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante,

R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterociclilo, R¹⁸-alquilo, R¹⁸-cicloalquilo, R¹⁸-cicloalquilalquilo, R¹⁸-heterociclilo, R¹⁸-heterociclilalquilo, R¹⁸-arilo, R¹⁸-arilalquilo, R¹⁸-heteroarilo y R¹⁸-heteroarilalquilo;

182

R^{18} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, $-\text{NO}_2$, halo, heteroarilo, HO -alquioxialquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})(\text{heteroarilo})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterociclilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})(\text{arilo})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O}$ -heterociclilo, $-\text{O}$ -cicloalquilalquilo, $-\text{O}$ -heterocicilalquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquil})$ -(heteroarilalquilo), $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ y $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

o, alternativamente, dos restos R^{18} en carbonos adyacentes pueden estar ligados entre sí 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;

donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^1 , R^2 - R^6 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{14} está independientemente sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$,

PATENTE

DE

INVENCIÓN

09-137088

2/2

183

$-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$;

donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^{21} está independientemente sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{alquil}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}_3$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$.

La expresión anterior: "ya sea (i) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4-C8, cicloalquenilo C4-C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir u opcional e independientemente sustituido con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante; o (ii) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4-C8, cicloalquenilo C4-C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o

184

heterociclilo sin sustituir u opcional e independientemente sustituido con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante; y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalquenilo C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir u opcional e independientemente sustituido con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante”; significa que las apariciones de (i) y (ii) son mutuamente exclusivas y que solamente uno de (i) y (ii) puede estar presente en cualquier momento dado.

Debe entenderse que cuando R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalquenilo C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, cada uno de dichos restos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo independientemente puede opcionalmente y adicionalmente estar fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, donde el resto del anillo resultante de la fusión puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se mostraron con anterioridad.

También debe entenderse que cuando R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalquenilo C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, cada uno de dichos restos cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo independientemente puede estar fusionado adicionalmente, en forma optativa, con un anillo arilo o

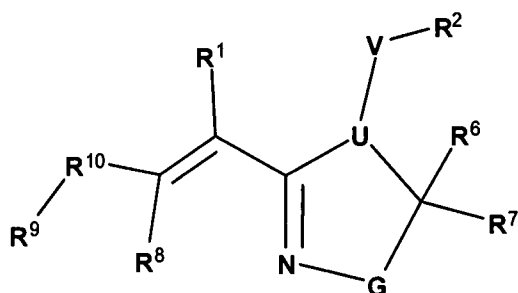
185

heteroarilo, donde el resto anular resultante de la fusión puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se mostraron con anterioridad.

En otra realización de esta invención, cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^1 , R^2 – R^6 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{14} está independientemente sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$; donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^{21} está independientemente sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{alquil}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$,

$$\begin{aligned} &-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}, \quad -\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}, \quad -\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}, \\ &-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17}), -\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17}), -\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17}), -\text{CH}_2- \\ &\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17}), -\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}, -\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}, -\text{N}_3, =\text{NOR}^{15}, \\ &-\text{NO}_2, -\text{S}(\text{O})\text{R}^{15} \text{ y } -\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}. \end{aligned}$$

Por lo tanto, en una realización, la presente invención describe compuestos los cuales son representados mediante la Fórmula estructural I:



Fórmula I

o una sal, solvato, éster o prodroga aceptable para uso farmacéutico de los mismos, donde:

ya sea:

(i) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalquenilo C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, donde: (a) dicho resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, (b) dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y (c) dicho resto cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo está opcionalmente fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, y el resto anular resultante de la fusión está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados; o

(ii)

(a) R² y R⁶ están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalquenilo C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, donde: (1) dicho resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-

182

5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y (2) dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y

(b) R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalquenilo C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, donde: (1) dicho resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y (2) dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados; y

(c) dicho resto R^6 y R^7 cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclil o heterociclenilo está opcionalmente fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, y el resto anular resultante de la fusión está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados; y

U es $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} -C(R^5)$ o N;

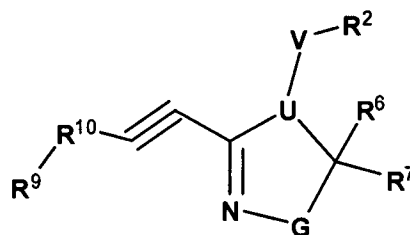
G es O u S;

V se selecciona del grupo formado por un enlace, O, $-C(O)-$, y $N(R^{14})$;

R^1 , R^5 y R^7 (cuando R^7 no está unido a R^6) se seleccionan cada uno independientemente del grupo formado por: H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil- está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados;

o, alternatively, R^1 y R^8 se toman en forma conjunta para formar un enlace (es decir, existe un triple enlace entre el átomo de carbono al cual se unió R^1 y el carbono al cual se unió R^8 , es decir, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II:

188



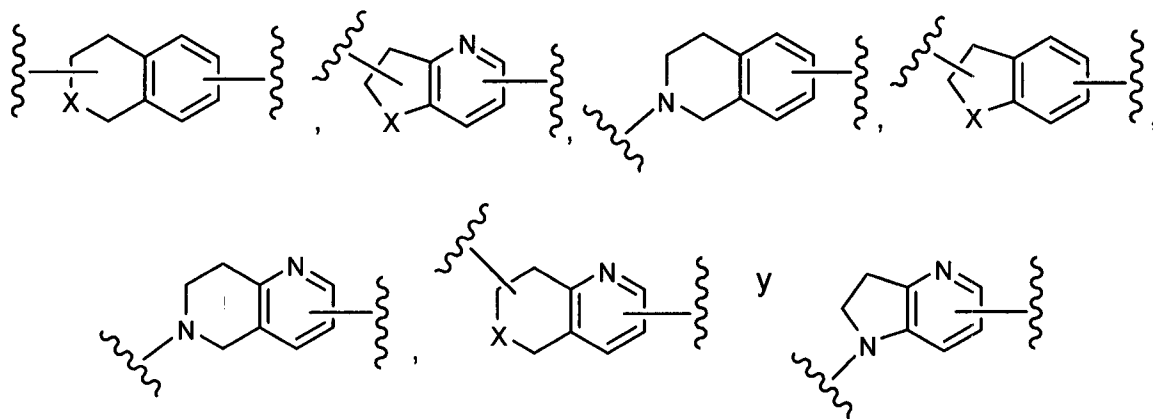
fórmula II

y R^5 y R^7 son según lo definido anteriormente);

R^8 se selecciona del grupo formado por: H, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil-, con cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil- opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente;

R^9 se selecciona del grupo formado por: alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos sustituyentes R^9 está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente;

R^{10} se selecciona del grupo formado por: un enlace, alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli-, heterociclilalquil- y los restos:



donde X es O, $N(R^{14})$ o S; y

184

donde cada uno de dichos restos R^{10} (excepto por el enlace) está opcionalmente sustituida con 1-3 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente;

R^9 se selecciona del grupo formado por: alquil-, alquenil-, alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos sustituyentes R^9 está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente;

R^{14} se selecciona del grupo formado por: H, alquilo, alquenilo, alquinilo, 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 $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, donde cada resto alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente;

R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo formado por: H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquil-, heterociclilo, heterociclilalquil-, arilo, arilalquil-, heteroarilo, heteroarilalquil-, arilcicloalquil-, arilheterociclil-, $(R^{18})_r$ -alquilo, $(R^{18})_r$ -cicloalquil-, $(R^{18})_r$ -cicloalquilalquil-, $(R^{18})_r$ -heterociclil-, $(R^{18})_r$ -heterociclilalquil-, $(R^{18})_r$ -arilo, $(R^{18})_r$ -arilalquil-, $(R^{18})_r$ -heteroaril- y $(R^{18})_r$ -heteroarilalquil-, donde cada r es independientemente 1 a 5;

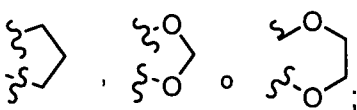
Cada R^{18} se selecciona independientemente del grupo formado por: alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, $-NO_2$, halo, heteroarilo, HO-alquioxialquilo, $-CF_3$, $-CN$, alquil-CN, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2-C(O)N(alquilo)_2$,

190

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterociclilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O}-\text{heterociclilo}$, $-\text{O}-\text{cicloalquilalquilo}$,
 $-\text{O}-\text{heterociclilalquilo}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$,
 $-\text{N}(\text{arilalquil})-(\text{heteroarilalquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$,
 $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$,
 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ y
 $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

o, alternatively, dos restos R^{18} en carbonos adyacentes pueden ligarse

entre sí para formar:



R^{19} se selecciona del grupo formado por: alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilalquilo;

R^{20} se selecciona del grupo formado por: alquilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con halo, arilalquil-, heteroarilo y heteroarilalquil-;

Cada R^{21} se selecciona independientemente del grupo formado por: alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquil-, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclilalquil-, arilo, arilalquil-, heteroarilo, heteroarilalquil-, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$,

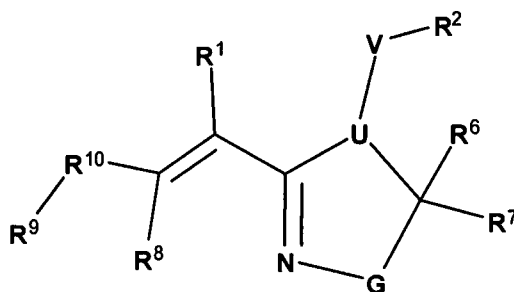
yal

$-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$;

Donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquil-, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, arilo, arilalquil-, heteroarilo, heteroarilalquil-, alquenilo y alquinilo en R^{21} está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{22} ; y

Cada R^{22} se selecciona independientemente del grupo formado por: alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{alquil}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}_3$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$.

En otra realización, la presente solicitud describe un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la Fórmula I:



Fórmula I

donde:

R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4-C8, cicloalquenilo C4-C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8

192

miembros, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir u opcional e independientemente sustituido con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

U es $\begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{---CR}^5$ o N;

G es O u S;

V se selecciona del grupo formado por un enlace, O, ---C(O)--- , y $\text{N(R}^{14}\text{)}$;

R^1 , R^5 y R^7 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil- pueden estar sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

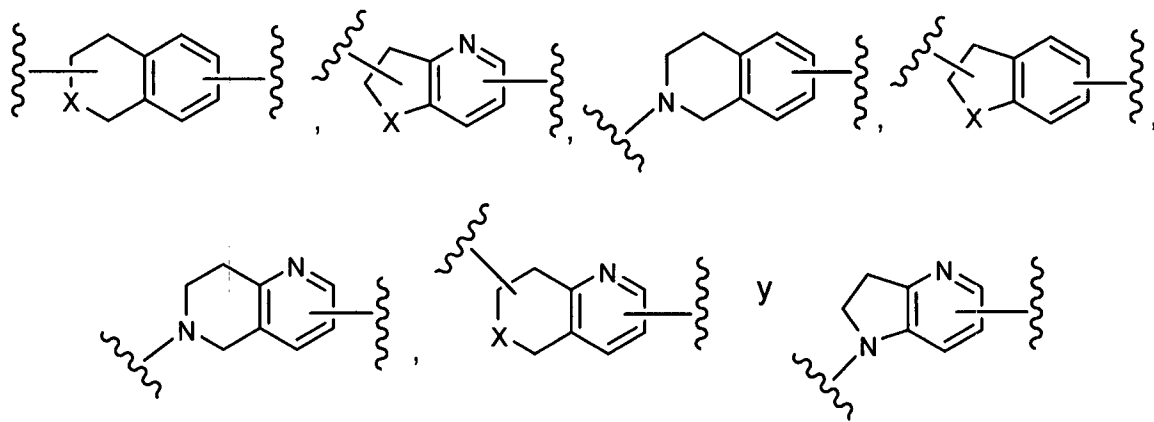
R^{14} se selecciona del grupo formado por H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, ---CN , ---C(O)R^{15} , ---C(O)OR^{15} , $\text{---C(O)N(R}^{15}\text{)(R}^{16}\text{)}$, $\text{---S(O)N(R}^{15}\text{)(R}^{16}\text{)}$, $\text{---S(O)}_2\text{N(R}^{15}\text{)(R}^{16}\text{)}$, $\text{---C(=NOR}^{15}\text{)R}^{16}$, y $\text{---P(O)(OR}^{15}\text{)(OR}^{16}\text{)}$;

R^8 se selecciona del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil-, estando cada uno de alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-,

AB

heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil- sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

R^{10} se selecciona del grupo formado por un enlace, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli-, heterociclilalquil- y los restos:



donde X es O, $N(R^{14})$ o S;

donde cada uno de dichos restos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- heterociclilalquil- para R^{10} así como también los restos antes mencionados para R^{10} puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante; y

R^9 se selecciona del grupo formado por alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil-, donde cada uno de alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil- puede estar sin

194

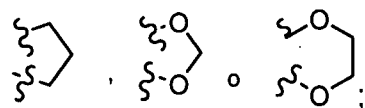
sustituir u opcionalmente sustituida independientemente con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante,

R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicilo, R^{18} –alquilo, R^{18} –cicloalquilo, R^{18} –cicloalquilalquilo, R^{18} –heterocicilo, R^{18} –heterociclilalquilo, R^{18} –arilo, R^{18} –arilalquilo, R^{18} –heteroarilo y R^{18} –heteroarilalquilo;

R^{18} es 1–5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, $-\text{NO}_2$, halo, heteroarilo, HO –alquioxialquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil– CN , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O}$ –heterocicilo, $-\text{O}$ –cicloalquilalquilo, $-\text{O}$ –heterociclilalquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquil})$ –(heteroarilalquilo), $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ y $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

o, alternatively, dos restos R^{18} en carbonos adyacentes pueden ligarse

entre sí 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;

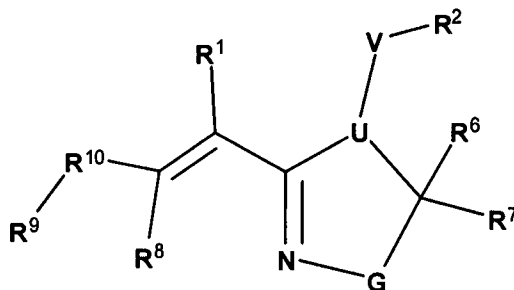
donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^1 , R^2 – R^6 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{14} está independientemente sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$; $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$; y

donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^{21} está independientemente sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{alquil}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-$

196

$N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $=NOR^{15}$, $-NO_2$, $-S(O)R^{15}$ y $-S(O)_2R^{15}$.

En otra realización, la presente solicitud describe un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la Fórmula I:



Fórmula I

donde:

R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalqueno C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir u opcional e independientemente sustituido con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante; y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalqueno C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir u opcional e independientemente sustituido con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

y
 U es $\begin{cases} -C(R^5) & \text{o} & N; \end{cases}$

197

G es O u S;

V se selecciona del grupo formado por un enlace, O, $-\text{C}(\text{O})-$, y $\text{N}(\text{R}^{14})$;

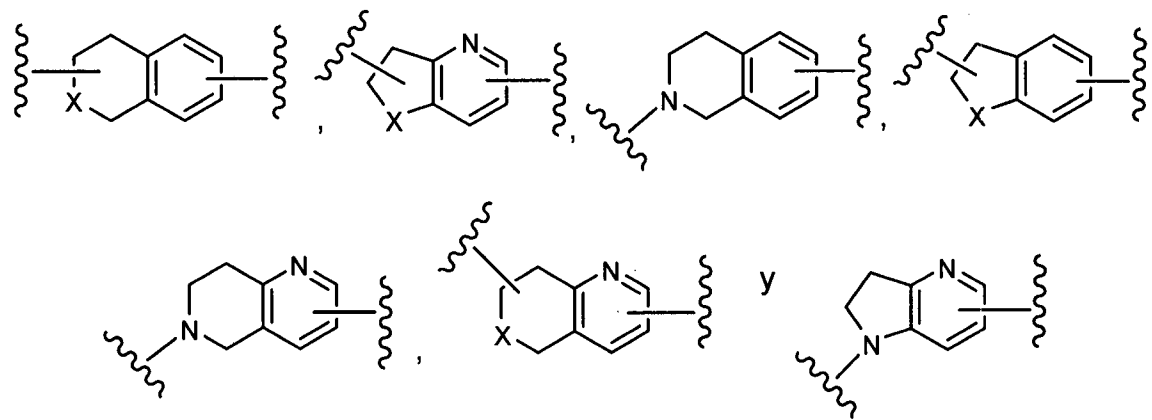
R^1 , R^5 y R^7 (cuando R^7 no está unido a R^6) pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicilil- y heterocicililalquil-, donde cada uno de alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicilil- y heterocicililalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

R^{14} se selecciona del grupo formado por H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicililo, heterocicililalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, y $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$;

R^8 se selecciona del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicilil- y heterocicililalquil-, estando cada uno de alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicilil- y heterocicililalquil- sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

198

R^{10} se selecciona del grupo formado por un enlace, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil-, heterociclilalquil- y los restos:



donde X es O, $N(R^{14})$ o S;

donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil-, heterociclilalquil- para R^{10} así como también los restos antes mencionados para R^{10} pueden estar sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante; y

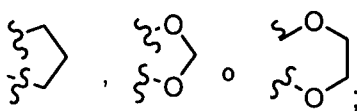
R^9 se selecciona del grupo formado por alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

199

R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo formado por 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} -heteroaril y R^{18} -heteroarilalquilo;

R^{18} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, $-\text{NO}_2$, halo, heteroarilo, HO -alquioxialquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil- CN , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterociclilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O}$ -heterociclilo, $-\text{O}$ -cicloalquilalquilo, $-\text{O}$ -heterociclilalquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquil})$ -(heteroarilalquilo), $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ y $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

o, alternatively, dos restos R^{18} en carbonos adyacentes pueden ligarse

entre sí para formar: ;

R^{19} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

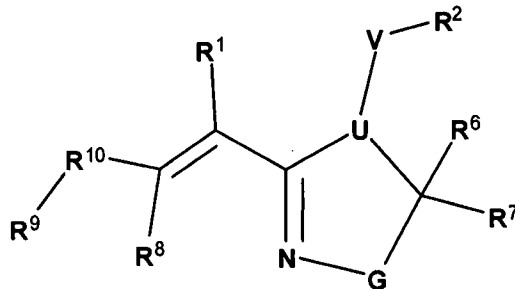
R^{20} es alquilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido con halo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^1 , R^2 – R^6 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{14} está independientemente sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^1$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$; y

donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^{21} está independientemente sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{alquil}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}_3$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$.

201

En otra realización, la presente solicitud describe un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la Fórmula I:



donde:

U es $\begin{cases} \text{—C(R}^5\text{)} \\ \text{N} \end{cases}$;

G es O u S;

V se selecciona del grupo formado por un enlace, O, —C(O)—, y N(R¹⁹);

R¹, R⁵ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por H, alquil—, alquenil— y alquinil—, aril—, arilalquil—, alquilaril—, cicloalquil—, cicloalquilalquil—, heteroaril—, heteroarilalquil—, heterocicli— y heterociclilalquil—, donde cada uno de dichos alquil—, alquenil— y alquinil—, aril—, arilalquil—, alquilaril—, cicloalquil—, cicloalquilalquil—, heteroaril—, heteroarilalquil—, heterocicli— y heterociclilalquil— puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

R² y R⁶ están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C₄–C₈ o un resto heterociclicilo de 5–8 miembros, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclicilo sin sustituir u opcional e independientemente sustituido con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada

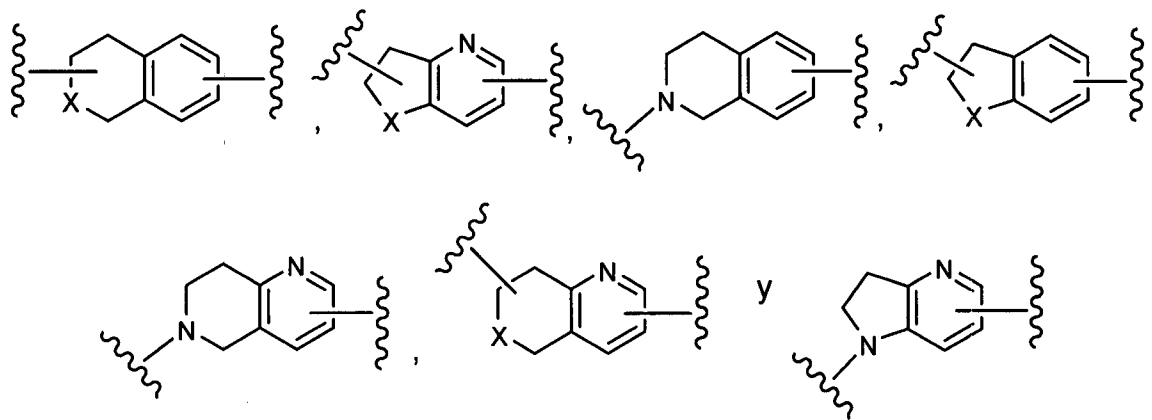
202

sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

R^{14} se selecciona del grupo formado por H, alquilo, alquenilo, alquinilo, 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^8 se selecciona del grupo formado por H, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, estando cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, hidroxilo y alcoxi;

R^{10} se selecciona del grupo formado por un enlace, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo y los restos:



donde X es O, NH o S;

donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo y los restos antes mencionados para R^{10} puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo

formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxí y alcoxi; y

R^9 se selecciona del grupo formado por alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxí y alcoxi.

En otra realización de esta invención R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalquenilo C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, donde: (a) dicho resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, (b) dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y (c) dicho resto cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo está opcionalmente fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, y el resto anular resultante de la fusión está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados.

En otra realización de esta invención R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalquenilo C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, donde: (a) dicho resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, (b) dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y (c) dicho resto cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, y el resto anular resultante de la fusión está

ZOF

opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados.

En otra realización de esta invención R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalquenilo C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, donde: (a) dicho resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, (b) dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y (c) dicho resto cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo está fusionado con un anillo de arilo, y el resto anular resultante de la fusión está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados.

En otra realización de esta invención R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalquenilo C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, donde: (a) dicho resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, (b) dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y (c) dicho resto cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo está fusionado con un anillo de fenilo, y el resto anular resultante de la fusión está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados.

En otra realización de esta invención:

(a) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalquenilo C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, donde: (1) dicho resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y (2) dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y

205

(b) R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalquenilo C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, donde: (1) dicho resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y (2) dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados; y

(c) R^6 y R^7 dicho resto cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, y el resto anular resultante de la fusión está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados.

En otra realización de esta invención:

(a) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalquenilo C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, donde: (1) dicho resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y (2) dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y

(b) R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C4–C8, cicloalquenilo C4–C8, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, donde: (1) dicho resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y (2) dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados; y

(c) dichos R^6 y R^7 resto cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo está fusionado con un anillo de arilo, y el resto anular resultante de la fusión está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados.

706

En otra realización de esta invención:

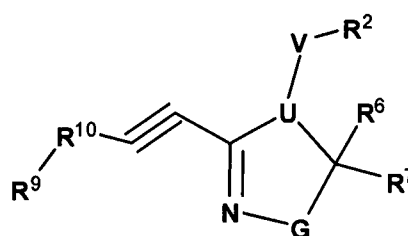
(a) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C_4-C_8 , cicloalquenilo C_4-C_8 , heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, donde: (1) dicho resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y (2) dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y

(b) R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C_4-C_8 , cicloalquenilo C_4-C_8 , heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, donde: (1) dicho resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados, y (2) dicho resto heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados; y

(c) R^6 y R^7 y dicho resto cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo está fusionado con un anillo de fenilo, y el resto anular resultante de la fusión está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} independientemente seleccionados.

En otra realización, V se selecciona del grupo formado por un enlace, O, y N(R^{14}).

En otra realización de esta invención R^1 y R^8 se toman en forma conjunta para formar un enlace (es decir, existe un triple enlace entre el átomo de carbono al cual se unió R^1 y el carbono al cual se unió R^8 , es decir, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II:



fórmula II

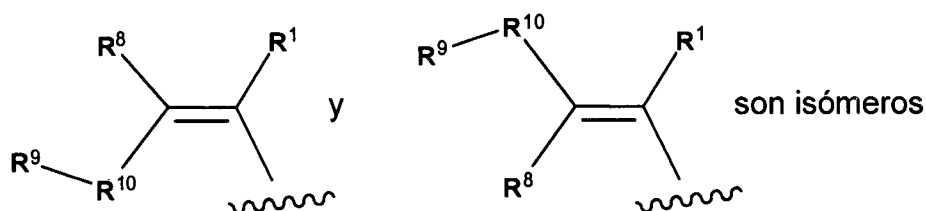
207

En otra realización de esta invención:

R^1 se selecciona del grupo formado por: H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes según lo descrito para R^1 en la fórmula I; y

R^8 se selecciona del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil-, estando cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil- sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes, según lo descrito para R^8 en la fórmula I.

Los expertos en la técnica apreciarán que para los compuestos de la invención:



En otra realización, U es $C(R^5)$.

En otra realización U es $C(R^5)$ y R^5 es H.

En otra realización, U es N.

En otra realización, G es O.

En otra realización, G es S.

En otra realización V es un enlace.

En otra realización V es $-O-$.

208

En otra realización V es $-N(R^{14})-$.

En otra realización V es $-C(O)-$.

En otra realización, R^1 es H.

En otra realización, R^1 es alquilo.

En otra realización, R^1 es metilo.

En otra realización, R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclopentilo.

En otra realización, R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclopentilo, el cual está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, hidroxilo y alcoxi.

En otra realización, R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclohexilo.

En otra realización, R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclohexilo, el cual está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, hidroxilo y alcoxi.

En otra realización, U es N, G es O, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo que incluye la N de U como el nitrógeno de dicho anillo de piperidinilo, que está sin sustituir.

En otra realización, U es N, G es O, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo que incluye la N de U como el nitrógeno de dicho anillo de piperidinilo, donde dicho anillo de piperidinilo está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada

uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxí y alcoxi.

En otra realización, U es N, G es O, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de pirrolidinilo que incluye el N de U como el nitrógeno de dicho anillo pirrolidinilo, el cual está sin sustituir.

En otra realización, U es N, G es O, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de pirrolidinilo que incluye el N de U como el nitrógeno de dicho anillo de pirrolidinilo, donde dicho anillo de pirrolidinilo está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxí y alcoxi.

En otra realización, U es N, G es O, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperazinilo que incluye el N de U como un nitrógeno de dicho anillo de piperazinilo, el cual está sin sustituir.

En otra realización, U es N, G es O, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperazinilo que incluye el N de U como un nitrógeno de dicho anillo de piperazinilo, donde dicho anillo de piperazinilo está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxí y alcoxi.

En otra realización, R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de morfolinilo el cual está sin sustituir.

En otra realización, R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de morfolinilo, el cual está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxí y alcoxi.

210

En otra realización, R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piranilo el cual está sin sustituir.

En otra realización, R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piranilo, el cual está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxilo y alcoxi.

En otra realización, R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de pirrolidinilo el cual está sin sustituir.

En otra realización, R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de pirrolidinilo, el cual está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxilo y alcoxi.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo que está fusionado con un anillo de arilo o heteroarilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados

independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C4–C8 que está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C4–C8 que está fusionado con un anillo de arilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C4–C8 que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C4–C8 que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente (por ej., donde el resto fenilo está sustituido con 1-3 halos independientemente seleccionados, tal como, donde el resto fenilo está sustituido con 1 halo, tal como donde el resto fenilo está sustituido con 1–3 F, tal como cuando el resto fenilo está sustituido con 1 F).

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados

independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo ciclopentilo que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente (por ej., donde el resto fenilo está sustituido con 1–3 halos independientemente seleccionados, tal como, donde el resto fenilo está sustituido con 1 halo, tal como donde el resto fenilo está sustituido con 1–3 F, tal como cuando el resto fenilo está sustituido con 1 F).

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo tetrahidopiranilo que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente (por ej., donde el resto fenilo está sustituido con 1–3 halo, tal como, donde el resto fenilo está sustituido con 1 halo, tal como donde el resto fenilo está sustituido con 1–3 F, tal como cuando el resto fenilo está sustituido con 1 F).

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo ciclopentilo que está fusionado con un anillo de fenilo, donde dicho resto fenilo está sustituida con 1 F.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de tetrahidopiranilo que está fusionado con un anillo de fenilo, donde dicho resto fenilo está sustituida con 1 F.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo que está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C4–C8 que está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C4–C8 que está fusionado con un anillo de arilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C4–C8 que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho anillo

fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C4–C8 que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente (por ej., donde el resto fenilo está sustituido con 1–3 halos independientemente seleccionados, tal como, donde el resto fenilo está sustituido con 1 halo, tal como donde el resto fenilo está sustituido con 1–3 F, tal como cuando el resto fenilo está sustituido con 1 F).

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclopentilo que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente (por ej., donde el resto fenilo está sustituido con 1–3 halos independientemente seleccionados, tal como, donde el resto fenilo está sustituido con 1 halo, tal como donde el resto fenilo está sustituido con 1–3 F, tal como cuando el resto fenilo está sustituido con 1 F).

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de tetrahidropiranilo que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente (por ej., donde el resto fenilo está sustituido con 1–3 halos independientemente seleccionados, tal como, donde el resto fenilo está sustituido

con 1 halo, tal como donde el resto fenilo está sustituido con 1–3 F, tal como cuando el resto fenilo está sustituido con 1 F).

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclopentilo que está fusionado con un anillo de fenilo, donde dicho resto fenilo está sustituida con 1 F.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de tetrahidropiraniilo que está fusionado con un anillo de fenilo, donde dicho resto fenilo está sustituida con 1 F.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de cicloalquilo C4–C8 que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente (por ej., donde el resto fenilo está sustituido con 1-3 halos independientemente seleccionados, tal como, donde el resto fenilo está sustituido con 1 halo, tal como donde el resto fenilo está sustituido con 1–3 F, tal como cuando el resto fenilo está sustituido con 1 F).

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclopentilo que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente (por ej., donde el resto fenilo está sustituido con 1-3 halos independientemente seleccionados, tal como, donde el resto fenilo está sustituido

con 1 halo, tal como donde el resto fenilo está sustituido con 1-3 F, tal como cuando el resto fenilo está sustituido con 1 F).

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de tetrahidropiranilo que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente (por ej., donde el resto fenilo está sustituido con 1-3 halos independientemente seleccionados, tal como, donde el resto fenilo está sustituido con 1 halo, tal como donde el resto fenilo está sustituido con 1-3 F, tal como cuando el resto fenilo está sustituido con 1 F).

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclopentilo que está fusionado con un anillo de fenilo, donde dicho resto fenilo está sustituida con 1 F.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de tetrahidropiranilo que está fusionado con un anillo de fenilo, donde dicho resto fenilo está sustituida con 1 F.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo de arilo, y dicho

anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo de fenilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo, y dicho anillo está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo, y dicho anillo está fusionado con un anillo de fenilo.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo de arilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo de fenilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo, y dicho anillo está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo, y dicho anillo está fusionado con un anillo de fenilo.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo (por ej., U es N) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo (por ej., U es N) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo de arilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo (por ej., U es N) opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo de fenilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo (por ej., U es N), y dicho anillo está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo.

En otra realización R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo (por ej., U es N), y dicho anillo está fusionado con un anillo de fenilo.

En otra realización, R^7 es arilo.

En otra realización, R^7 es un fenilo sin sustituir.

En otra realización, R^7 es un fenilo el cual está sustituido con 1-4 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, hidroxilo, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra realización, R^7 es 4-fluorfenilo.

En otra realización, R^7 es naftilo sin sustituir.

En otra realización, R^7 es naftilo el cual está sustituido con 1-4 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, hidroxilo, alcoxi, arilo y heteroarilo.

En otra realización, R^7 es bifenilo no sustituido.

En otra realización, R^7 es bifenilo el cual está sustituido con 1-4 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, hidroxilo y alcoxi.

En otra realización, R^7 es R^7 es 3-(1,1'-bifenil)-ilo.

En otra realización, R^7 es R^7 es 4-(1,1'-bifenil)-ilo.

En otra realización, R^8 es H.

En otra realización, R^8 es alquilo.

En otra realización, R^8 es metilo.

En otra realización, R^{10} es arilo.

En otra realización, R^{10} es fenilo.

En otra realización, R^{10} es heteroarilo.

En otra realización R^{10} es arilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21} independientemente seleccionadas.

En otra realización R^{10} es arilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21} , donde cada resto R^{21} es igual o diferente al grupo $-OR^{15}$.

En otra realización R^{10} es arilo sustituido con 1 resto R^{21} .

En otra realización R^{10} es arilo sustituido con un resto R^{21} , y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$.

En otra 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 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 realización R^{10} es fenilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^{10} es fenilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21} , donde cada resto R^{21} es el mismo grupo $-OR^{15}$ o diferente.

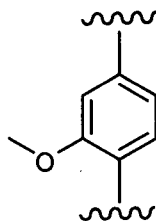
En otra realización R^{10} es fenilo sustituido con 1 resto R^{21} .

En otra realización R^{10} es fenilo sustituido con un resto R^{21} , y dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$.

En otra realización R^{10} es fenilo sustituido con un resto R^{21} , dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$, y dicho R^{15} es alquilo.

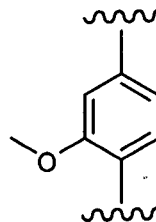
En otra realización R^{10} es fenilo sustituido con un resto R^{21} , dicho resto R^{21} es $-OR^{15}$, dicho R^{15} es alquilo, y dicho alquilo es metilo (es decir, dicho resto R^{21} es $-OCH_3$).

En otra realización R^{10} es:

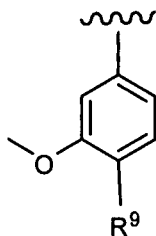


221

En otra realización R^{10} es:



donde el resto $-R^{10}-R^9$ es:



En otra realización R^{10} es arilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21} , donde cada resto R^{21} es igual o diferente a halo.

En otra realización R^{10} es arilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21} , donde cada resto R^{21} es F.

En otra realización R^{10} es arilo sustituido con un resto R^{21} , y dicho resto R^{21} es halo.

En otra realización R^{10} es arilo sustituido con un resto R^{21} , dicho resto R^{21} es -halo, y dicho halo es F.

En otra realización R^{10} es fenilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21} , donde cada resto R^{21} es igual o diferente a halo.

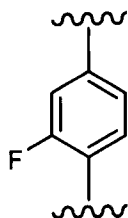
En otra realización R^{10} es fenilo sustituido con 1 a 3 restos R^{21} , donde cada resto R^{21} es F.

En otra realización R^{10} es fenilo sustituido con un resto R^{21} , y dicho resto R^{21} es halo.

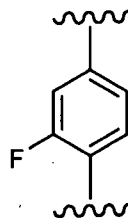
En otra realización R^{10} es fenilo sustituido con un resto R^{21} , y dicho resto R^{21} es -halo, y dicho halo es F.

En otra realización R^{10} es:

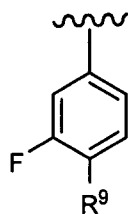
222



En otra realización R^{10} es:



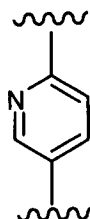
donde el resto $-R^{10}-R^9$ es:



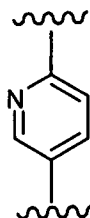
En otra realización, R^{10} es heteroarilo no sustituido.

En otra realización R^{10} es heteroarilo no sustituido donde dicho heteroarilo es piridilo.

En otra realización R^{10} es:

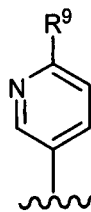


En otra realización R^{10} es:

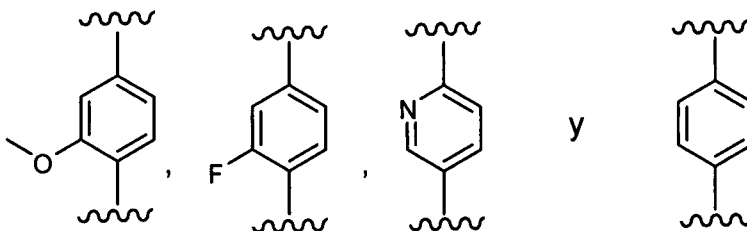


donde el resto $-R^{10}-R^9$ es:

223



En otra realización R^{10} se selecciona del grupo formado por:



En otra realización, R^9 es heteroarilo no sustituido.

En otra realización de esta invención R^9 se selecciona del grupo formado por heteroarilo y heteroarilo sustituido con 1–3 grupos R^{21} , y donde cada R^{21} se selecciona independientemente.

En otra realización, R^9 es heteroarilo el cual está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, CN, NH_2 , $NH(\text{alquilo})$, $N(\text{alquilo})_2$, hidroxilo, alcoxi, alquilo sustituido con halo (por ej., alquilo sustituido con F, tal como, por ejemplo, $-CH_2F$), y alquilo sustituido con $-OR^{15}$ (tal como, por ejemplo, alquilo sustituido con $-OR^{15}$ donde R^{15} es H, es decir, $-CH_2OH$).

En otra realización, R^9 es heteroarilo el cual está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, CN, NH_2 , $NH(\text{alquilo})$, $N(\text{alquilo})_2$, hidroxilo y alcoxi.

En otra realización de esta invención R^9 se selecciona del grupo formado por imidazolilo e imidazolilo sustituido con 1–3 grupos R^{21} , y donde cada R^{21} se selecciona independientemente.

224

En otra realización de esta invención R^9 es imidazolilo sustituido con 1–3 grupos R^{21} , y donde cada R^{21} está seleccionado independientemente.

En otra realización, R^9 es imidazolilo el cual está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por halo, alquilo, CN, NH_2 , $NH(\text{alquilo})$, $N(\text{alquilo})_2$, hidroxilo, alcoxi, alquilo sustituido con halo (por ej., alquilo sustituido con F, tal como, por ejemplo, $-CH_2F$), y alquilo sustituido con $-OR^{15}$ (tal como, por ejemplo, alquilo sustituido con $-OR^{15}$ donde R^{15} es H, es decir, $-CH_2OH$).

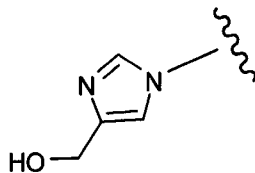
En otra realización, R^9 es imidazolilo sustituido con 1–3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, CN, NH_2 , $NH(\text{alquilo})$, $N(\text{alquilo})_2$, hidroxilo y alcoxi.

En otra realización, R^9 es imidazol–1–ilo.

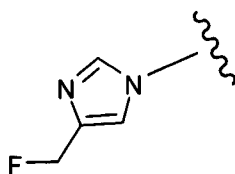
En otra realización, R^9 es 4–metil–imidazol–1–ilo.

En otra realización, R^9 es 5–cloro–4–metil–imidazol–1–ilo.

En otra realización, R^9 es:



En otra realización, R^9 es:



En otra realización R^{10} se selecciona del grupo formado por arilo y arilo sustituido con uno o más grupos R^{21} , y R^9 se selecciona del grupo formado por heteroarilo y heteroarilo sustituido con uno o más grupos R^{21} , y donde cada R^{21} está seleccionado independientemente.

En otra realización R^{10} se selecciona del grupo formado por fenilo y fenilo sustituido con 1–3 grupos R^{21} independientemente seleccionados, y R^9 se selecciona del grupo formado por imidazolilo e imidazolilo sustituido con 1–3 grupos R^{21} seleccionados independientemente.

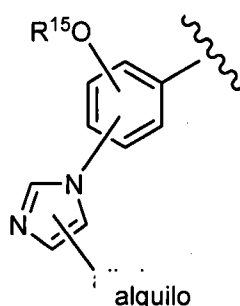
En otra realización R^{10} es fenilo sustituido con 1–3 grupos R^{21} seleccionados independientemente, y R^9 se selecciona del grupo formado por imidazolilo e imidazolilo sustituido con 1–3 grupos R^{21} seleccionados independientemente.

En otra realización R^{10} se selecciona del grupo formado por heteroarilo y heteroarilo sustituido con 1–3 grupos R^{21} , y el grupo R^9 se selecciona del grupo formado por heteroarilo y heteroarilo sustituido con 1–3 grupos R^{21} , y donde cada R^{21} está seleccionado independientemente.

En otra realización R^{10} se selecciona del grupo formado por piridilo y piridilo sustituido con 1–3 grupos R^{21} , y el grupo R^9 se selecciona del grupo formado por imidazolilo e imidazolilo sustituido con 1–3 grupos R^{21} , y donde cada R^{21} está seleccionado independientemente.

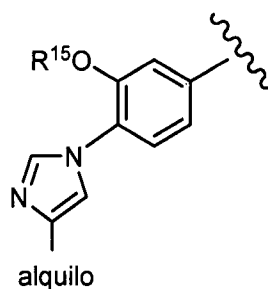
En otra realización R^{10} es piridilo, y el grupo R^9 es imidazolilo sustituido con 1–3 grupos R^{21} , y donde cada R^{21} está seleccionado independientemente.

En otra realización el resto R^9-R^{10} es:

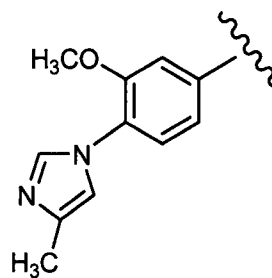


En otra realización el resto R^9-R^{10} es:

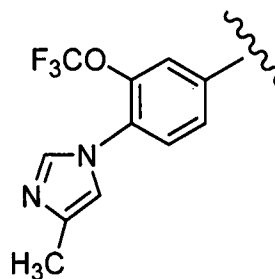
276



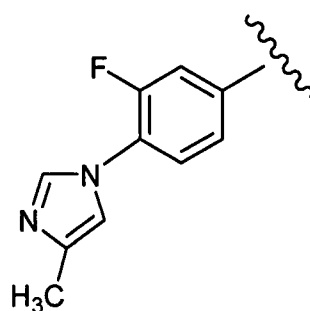
En otra realización el resto R^9-R^{10} es:



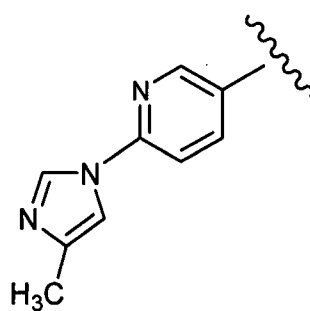
En otra realización el resto R^9-R^{10} es:



En otra realización el resto R^9-R^{10} es:

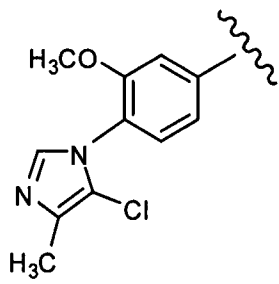


En otra realización el resto R^9-R^{10} es:

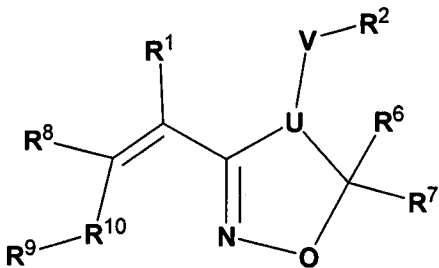


227

En otra realización el resto R⁹-R¹⁰- es:

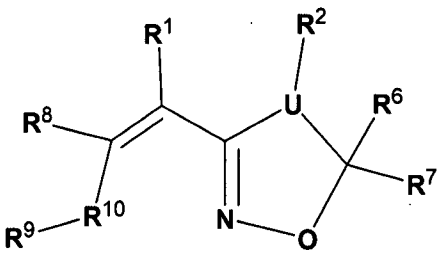


En otra realización, la presente solicitud describe un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la Fórmula:



donde los diversos restos son definidos anteriormente.

En otra realización, esta invención describe un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



donde U es C(R⁵);

R¹ es H;

R² y R⁶ están conectados para formar un anillo cicloalquilo de 4-7 miembros;

R⁷ es 3-(1,1'-bifenil)-ilo;

228

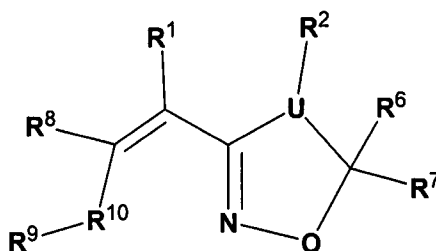
R^8 es H;

R^5 se selecciona del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos descritos anteriormente;

R^{10} es fenilo; y

R^9 es imidazol-1-ilo.

En otra realización, esta invención describe un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



donde U es C(R^5) o N;

R^1 es H;

R^2 y R^6 están conectados para formar un anillo heterociclilo de 5-7 miembros;

R^7 es fenilo;

R^5 se selecciona del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos

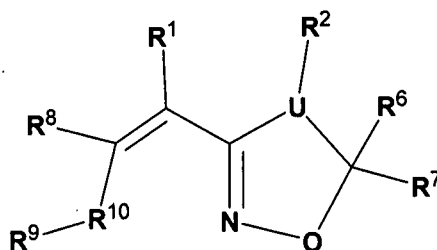
alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos descritos anteriormente;

R^8 es H;

R^{10} es fenilo sustituido con alcoxi; y

R^9 es 4-metil-imidazol-1-ilo.

En otra realización, esta invención describe un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



donde U es C(R^5) o N;

R^1 es H;

R^2 y R^6 están conectados para formar un anillo de piperidinilo;

R^7 es 4-fluor-fen-1-ilo;

R^5 se selecciona del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada

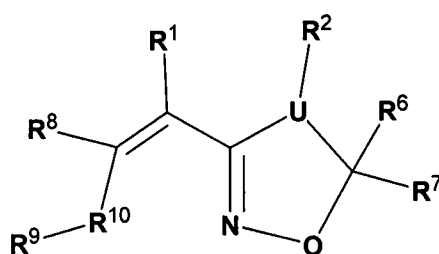
sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos descritos anteriormente;

R^8 es H;

R^{10} es fenilo; y

R^9 es imidazol-1-ilo.

En otra realización, esta invención describe un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



donde U es C(R⁵) o N;

R^1 es H;

R^2 y R^6 están conectados para formar un anillo de piperazinilo;

R^7 es 4-fluor-fen-1-ilo;

R^5 se selecciona del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos descritos anteriormente;

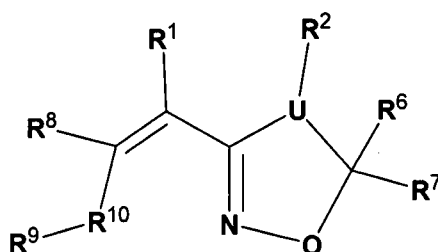
R^8 es H;

R^{10} es fenilo; y

231

R^9 es 5-cloro-4-metil-imidazol-1-ilo.

En otra realización, esta invención describe un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



donde U es $C(R^5)$;

R^1 es H;

R^2 y R^6 están conectados para formar un anillo de ciclopentilo;

R^7 es 3-(1,1'-bifenil)-ilo;

R^5 se selecciona del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos descritos anteriormente;

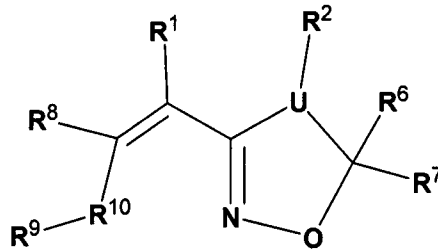
R^8 es H;

R^{10} es fenilo; y

R^9 es imidazol-1-ilo.

En otra realización, esta invención describe un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho

compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



donde U es C(R⁵);

R¹ es H;

R⁷ es alquilo;

R² y R⁶ están conectados para formar un anillo de ciclopentilo;

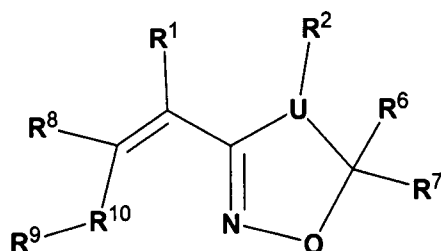
R⁵ se selecciona del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos descritos anteriormente;

R⁸ es H;

R¹⁰ es fenilo; y

R⁹ es imidazol-1-ilo.

En otra realización, esta invención describe un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



donde U es C(R⁵) o N;

R¹ es H;

R² y R⁶ están conectados para formar un anillo de piperidinilo;

R⁷ es fenilo;

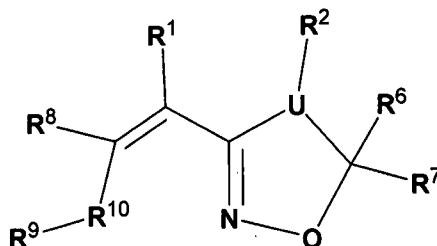
R⁵ se selecciona del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos descritos anteriormente;

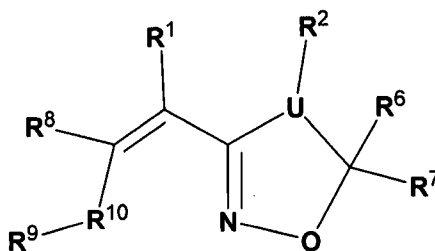
R⁸ es H;

R¹⁰ es fenilo; y

R⁹ es imidazol-1-ilo.

En otra realización, esta invención describe un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrugas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:





R^2 y R^6 están conectados para formar un anillo de piperidinilo;

15

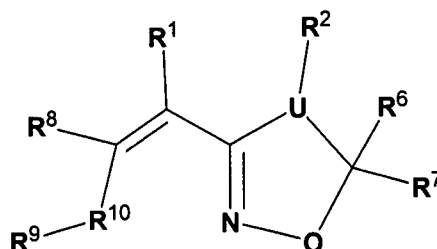
R^5 se selecciona del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos descritos anteriormente;

R^8 es H;

R^{10} es arilo(sustituido con alcoxi); y

R^9 es imidazol-1-ilo.

En otra realización, esta invención describe un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



donde U es C(R^5) o N;

R^1 es H;

R^2 y R^6 están conectados para formar un anillo de piperazinilo;

R^7 es fenilo sustituido con halo;

R^5 se selecciona del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-,

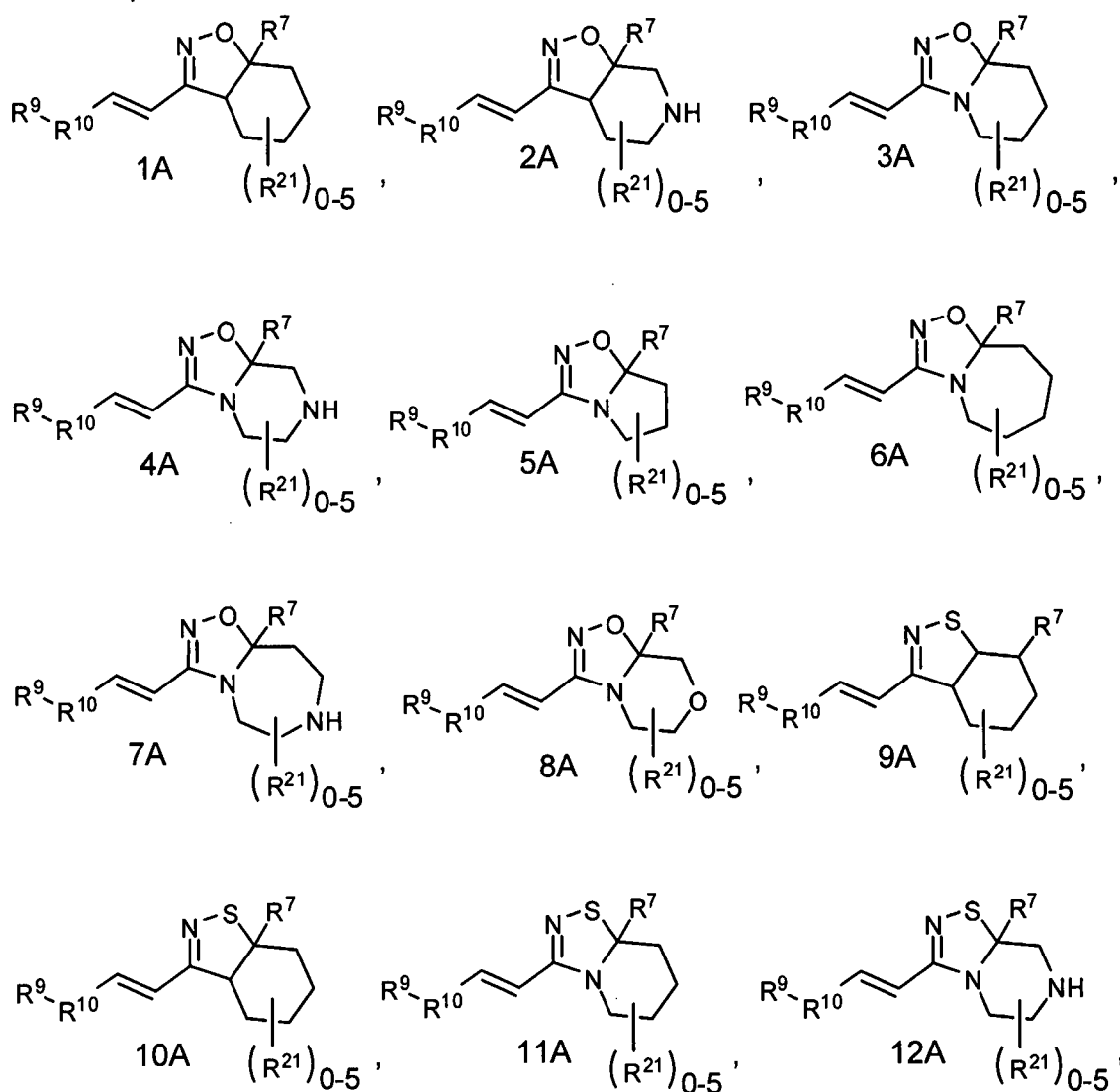
cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos descritos anteriormente;

R^8 es H;

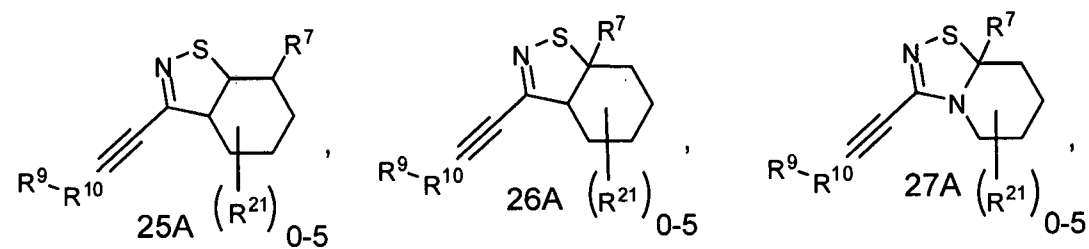
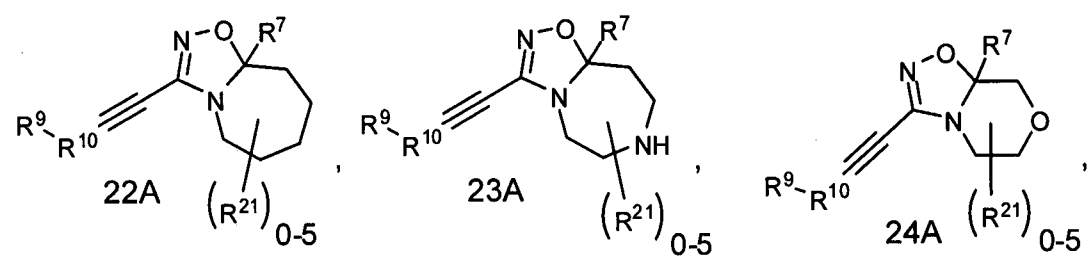
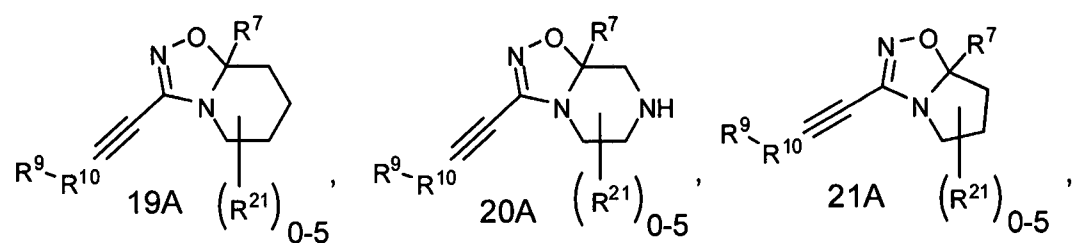
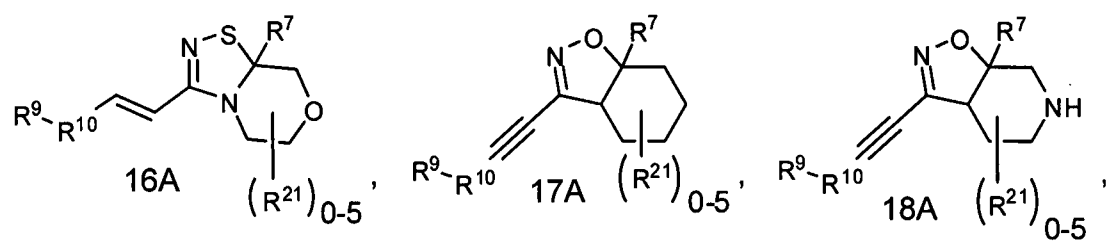
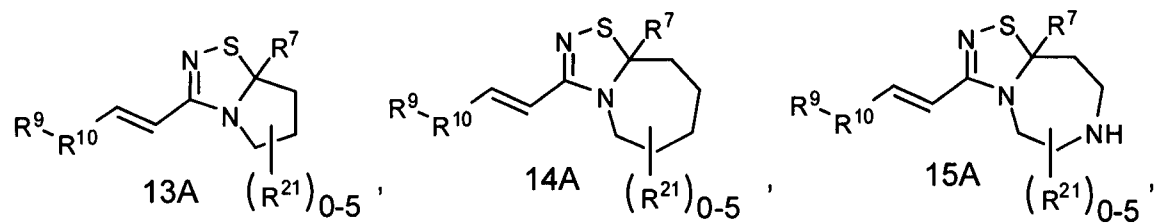
R^{10} es arilo(sustituido con alcoxi); y

R^9 es imidazol-1-ilo.

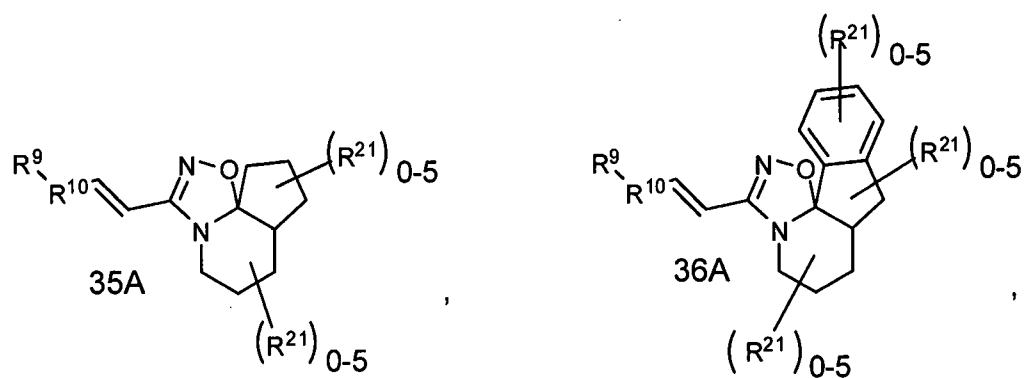
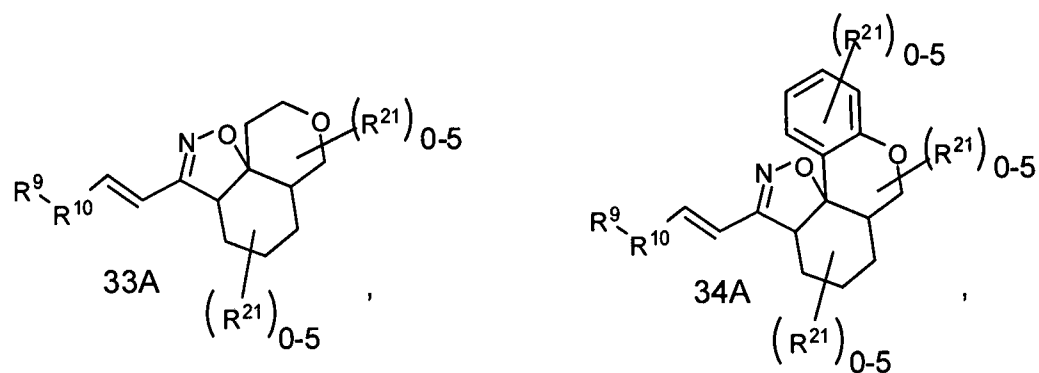
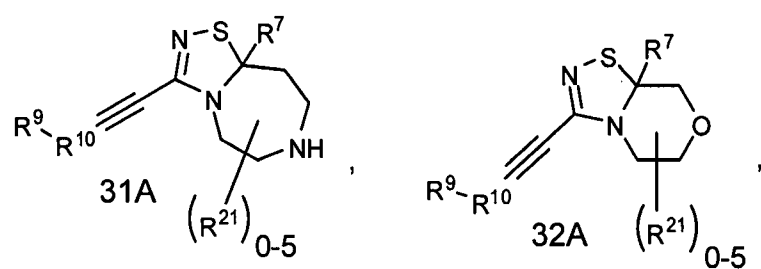
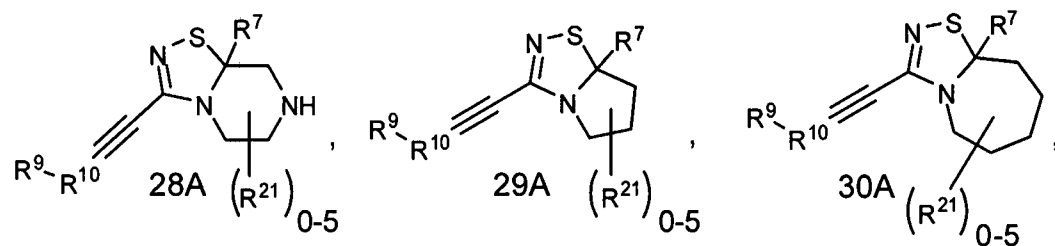
En una realización, el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo formado por:



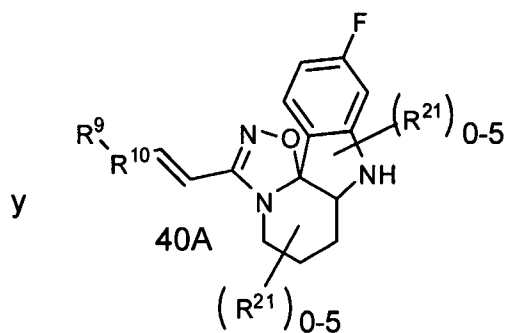
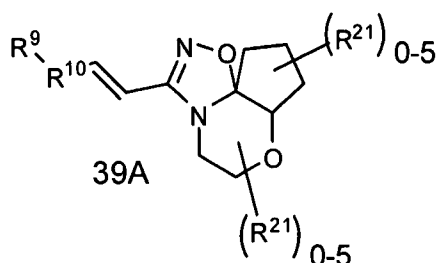
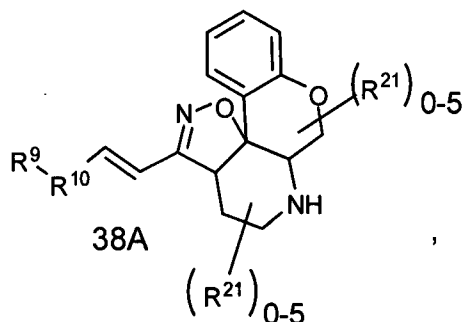
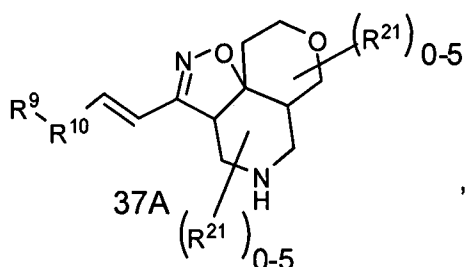
237



238



239



y

En otra realización el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo formado por: los compuestos 1A a 16A.

En otra realización el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo formado por: los compuestos 17A a 32A.

En otra realización el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo formado por: los compuestos 33A a 40A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 1A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 2A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 3A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 4A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 5A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 6A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 7A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 8A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 9A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 10A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 11A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 12A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 13A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 14A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 15A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 16A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 17A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 18A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 19A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 20A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 21A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 22A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 23A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 24A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 25A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 26A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 27A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 28A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 29A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 30A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 31A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 32A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 33A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 34A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 35A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 36A.

241

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 37A.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 38A.

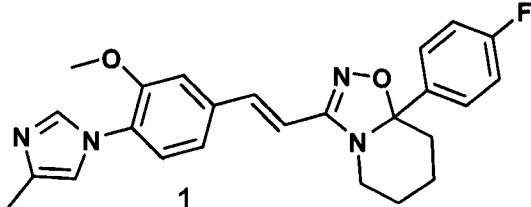
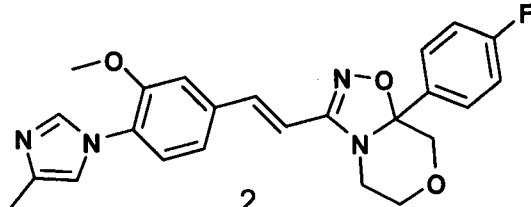
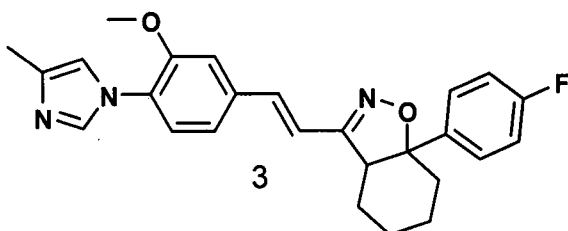
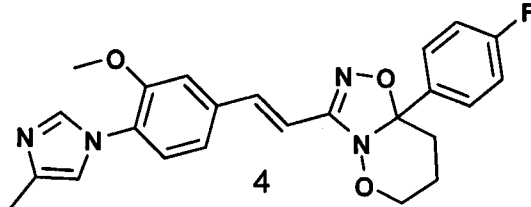
En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 39A.

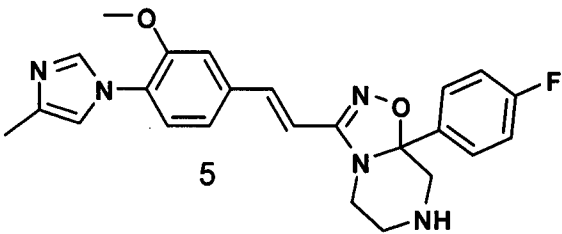
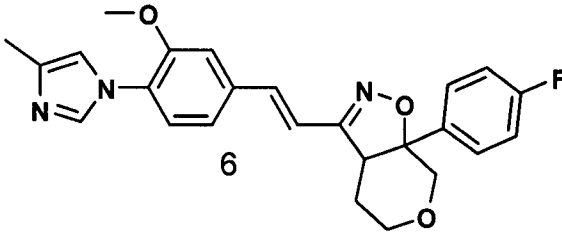
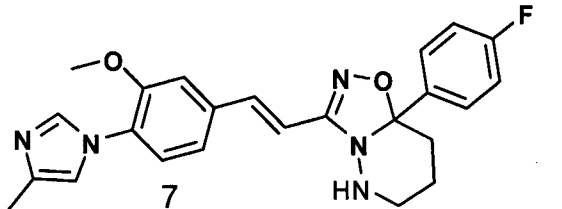
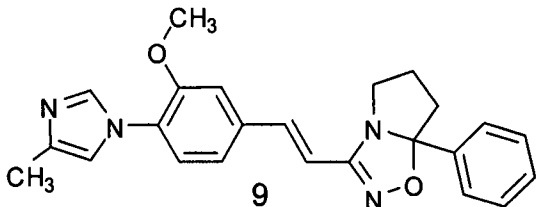
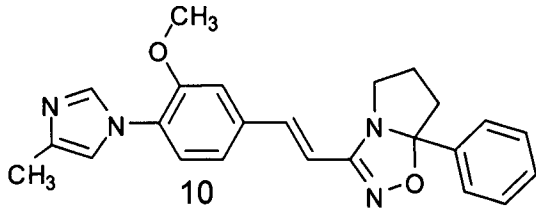
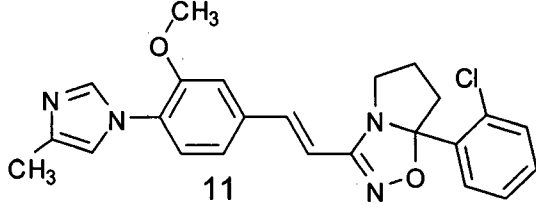
En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 40A.

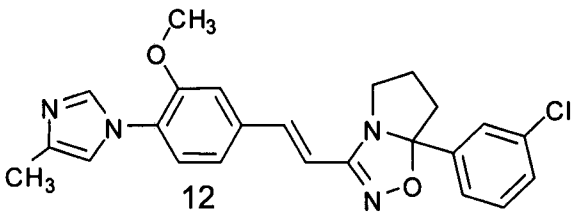
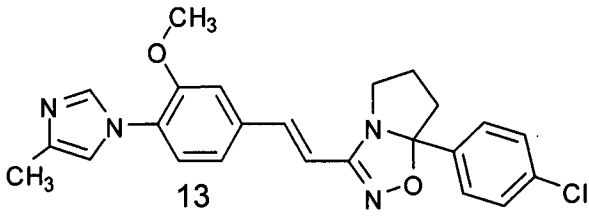
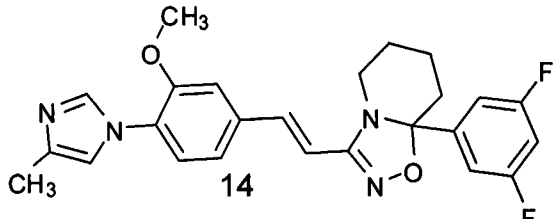
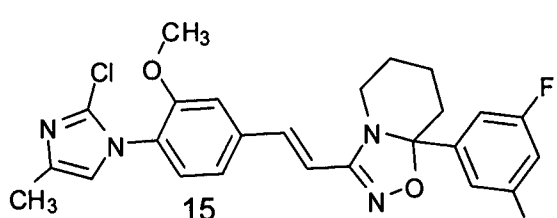
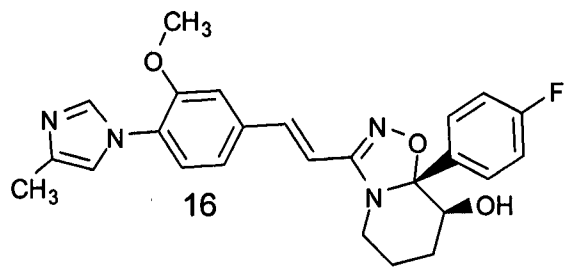
Un grupo ilustrativo de compuestos de la invención se muestra en la **Tabla**

1.

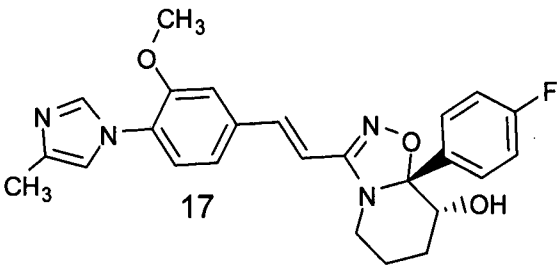
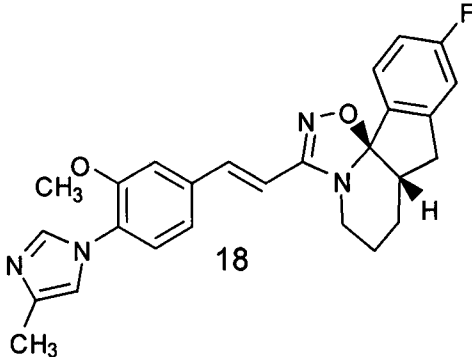
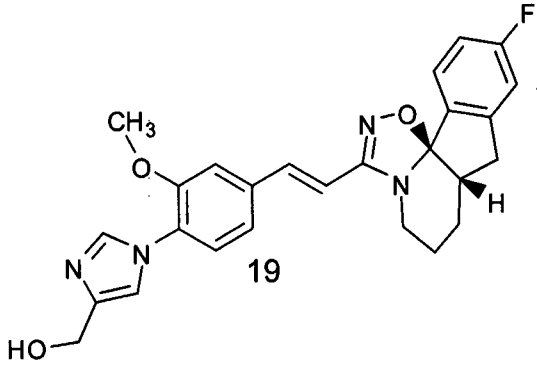
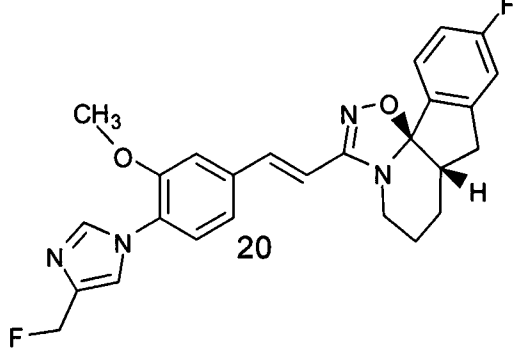
Tabla 1

Estructura	Masa Obs.	Tiempo de Retención (min)
 1	433,2	3,02
 2	535,2	2,8
 3	—	—
 4	—	—

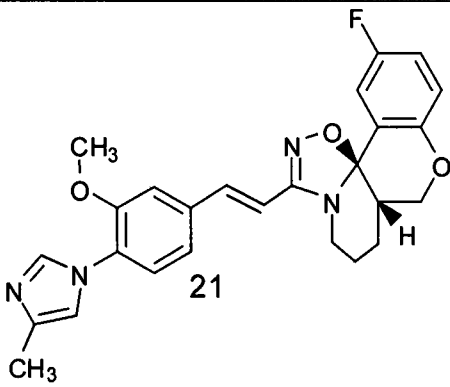
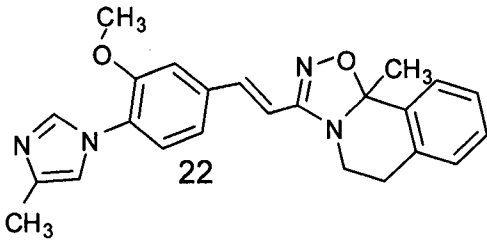
 5	—	—
 6	—	—
 7	—	—
 9	401,2	2,9
 10	401,2	3,04
 11	435,2	3,21

 12	435,2	3,26
 13	435,2	3,25
 14	451,2	4,82
 15	485,3	5,43
 16	449,2	2,57

2484

 17	449,2	2,58
 18	445,2	3,06
 19	461,2	2,87
 20	463,3	3,22

245

 21	461,3	2,99
 22	401,2	3,08

- En una realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 1.
- En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 2.
- En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 3.
- En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 4.
- En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 5.
- En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 6.
- En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 7.
- En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 9.
- En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 10.
- En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 11.
- En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 12.
- En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 13.
- En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 14.
- En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 15.
- En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 16.

746

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 17.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 18.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 19.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 20.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 21.

En otra realización el compuesto de fórmula I es el compuesto 22.

Como se utiliza en lo que antecede, y a lo largo de esta descripción, los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, se entenderá que tienen los siguientes significados:

"Por lo menos uno" significa uno o más de uno, por ejemplo, 1, 2 o 3, o en otro ejemplo, 1 o 2, o en otro ejemplo 1.

"Uno o más" con referencia al uso de los compuestos de esta invención significa que se utiliza uno o más de un compuesto, por ejemplo, 1, 2 o 3, o en otro ejemplo, 1 o 2, o en otro ejemplo 1.

"Paciente" incluye seres humanos y animales.

"Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

Se señala que los carbonos de fórmula I y de otras fórmulas de la presente invención pueden reemplazarse con 1 a 3 átomos de silicio siempre y cuando se satisfagan todos los requerimientos de valencia.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático el cual puede ser recto o ramificado y que comprende aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene aproximadamente 1 a

2HA

aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena la cual puede ser recta o ramificada. "Alquilo" puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, oxima (por ej., =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 adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y el cual puede ser recto o ramificado y que comprende alrededor de 2 a alrededor de 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tal 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 la cual puede ser recta o ramificada. "Alquenilo" puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi y -S(alquilo). Los ejemplos no limitativos de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

"Alquilenilo" significa un grupo difuncional obtenido por remoción de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo que está definido más arriba. Los ejemplos no limitativos de alquilenilo incluyen metileno, etileno y propileno.

248

"Alquinilo" significa un grupo de hidrocarburos alifáticos que contienen por lo menos un triple enlace carbono- carbono y el cual puede ser recto o ramificado y que comprende 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 más preferencia aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tal como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena la cual puede ser recta o ramificada. Los ejemplos no limitativos de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo. "Alquinilo" puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por alquilo, arilo y cicloalquilo.

"Arilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos aromáticos que comprende aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes en el sistema de anillos" los cuales pueden ser iguales o diferentes, y son según lo definido en esta invención. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

"Heteroarilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos aromáticos que comprende aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos del anillo, preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos del anillo, en donde uno o más de los átomos del anillo es un elemento que no es carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6

átomos en el anillo. El "heteroarilo" puede ser opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes en el sistema de anillos" los cuales pueden ser iguales o diferentes, y son según lo definido en esta invención. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heteroarilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede ser opcionalmente oxidado al N-óxido correspondiente. "Heteroarilo" también puede incluir un heteroarilo según lo definido anteriormente fusionado a un arilo según lo definido anteriormente. Los ejemplos no limitativos de heteroarilos adecuados 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 heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahydroquinolilo y similares.

"Aralquilo" o "arilalquilo" significa un grupo aril-alquil- en el cual el arilo y alquilo son según lo descrito previamente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace al resto principal es a través del alquilo.

"Alquilarilo" significa un grupo alquil-aril- en el cual el alquilo y el arilo son según lo previamente descrito. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo

alquilo inferior. Un ejemplo no limitativo de un grupo alquilarilo adecuado es tolilo. El enlace al resto principal es a través del arilo.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillos mono- o multicíclicos no aromáticos que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferentemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos del anillo. El cicloalquilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes en el sistema de anillos" los cuales pueden ser iguales o diferentes, y son según lo definido anteriormente. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

"Cicloalquilalquilo" significa un resto cicloalquilo según lo definido anteriormente ligado por medio de un resto alquilo (antes definido) a un núcleo principal. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilalquilos adecuados incluyen ciclohexilmetilo, adamantilmetilo y similares.

"Cicloalquenilo" significa un sistema de anillos mono- o multicíclicos no aromáticos que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, con preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono que contiene por lo menos un doble enlace carbono- carbono. Los anillos cicloalquenilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos del anillo. El cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes en el sistema de anillos" los cuales pueden ser iguales o diferentes, y son según lo definido anteriormente. Los ejemplos no limitativos de cicloalquenilos monocíclicos adecuados incluyen

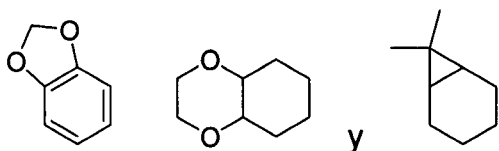
251

ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohepta-1,3-dienilo, y similares. Un ejemplo no limitativo de un cicloalquenilo multicíclico adecuado es norbornilenilo.

"Cicloalquenilalquilo" significa un resto cicloalquenilo según lo definido anteriormente ligado por medio de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo principal. Los ejemplos no limitativos de cicloalquenilalquilos adecuados incluyen ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo y similares.

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren el flúor, el cloro, y el bromo. "Halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Sustituyente en el sistema de anillos" significa un sustituyente adherido a un sistema de anillos aromáticos o no aromáticos el cual, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillos. Los sustituyentes en el sistema de anillos pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, alquilheteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, $-O-C(O)-$ alquilo, $-O-C(O)-$ arilo, $-O-C(O)-$ cicloalquilo, $-C(=N-CN)-NH_2$, $-C(=NH)-NH_2$, $-C(=NH)-NH(\text{alquilo})$, oxima (por ej., $=N-OH$), Y_1Y_2N- , $Y_1Y_2N-\text{alquil}-$, $Y_1Y_2NC(O)-$, $Y_1Y_2NSO_2-$ y $-SO_2NY_1Y_2$, donde Y_1 y Y_2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, y aralquilo. "Sustituyente en el sistema de anillos" también puede significar un único resto el cual reemplaza en forma simultánea dos hidrógenos disponibles en dos átomos de carbono adyacentes (un H en cada carbono) en un sistema de anillos. Los ejemplos de dicho resto son metilen dioxo, etilendioxo, $-C(CH_3)_2-$ y similares que forman restos tales como, por ejemplo:

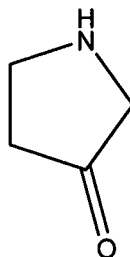


"Heteroarilalquilo" significa un resto heteroarilo según lo definido anteriormente ligado por medio de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo original. Los ejemplos no limitativos de heteroarilos adecuados incluyen 2-piridinilmetilo, quinolinilmetilo y similares.

"Heterociclilo" significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico saturado no aromático que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos del anillo, con preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos del anillo, en donde uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento diferente a carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos. Los heterociclilos preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heterociclilo significa que por lo menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo del anillo. Cualquier -NH en un anillo heterociclilo puede existir protegido tal como, por ejemplo, como un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similares; dichas protecciones son también consideradas parte de esta invención. El heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más "sustituyentes en el sistema de anillos" los cuales pueden ser iguales o diferentes, y son según lo definido en esta invención. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede ser opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitativos de anillos heterociclilo monocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona, y similares. "Heterociclilo" también puede significar un anillo heterociclilo donde un resto único (por ej., =O) reemplaza en

253

forma simultánea a dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono en un sistema de anillos. Un ejemplo de dicho resto es pirrolidona:

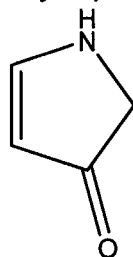


"Heterociclilalquilo" significa un resto heterociclilo según lo definido anteriormente ligado por medio de un resto alquilo (antes definido) a un núcleo original. Los ejemplos no limitativos de heterociclilalquilos adecuados incluyen piperidinilmetilo, piperazinilmetilo y similares.

"Heterociclenilo" significa un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos no aromáticos que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos del anillo, con preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos del anillo, donde uno o más de los átomos en el sistema de anillos es un elemento que no es carbono, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y que contiene por lo 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 aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos del anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de raíz heterociclenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo del anillo. El heterociclenilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes en el sistema de anillos, donde "sustituyente en el sistema de anillos" es según lo definido anteriormente. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclenilo puede ser opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Los ejemplos no limitativos de grupos heterociclenilo adecuados incluyen 1,2,3,4-

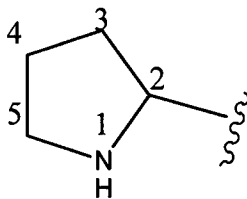
254

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, fluordihidrofuranilo, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo, dihidrotiofenilo, dihidrotioplanilo, y similares. "Heterociclenilo" también puede significar un resto único (por ej., carbonilo) el cual reemplaza en forma simultánea a dos hidrógenos disponibles en el mismo átomo de carbono en un sistema de anillos. Un ejemplo de dicho resto es pirrolidinona:



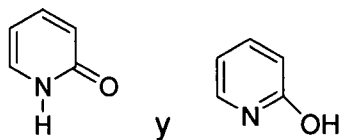
"Heterociclenilalquilo" significa un resto heterociclenilo según lo definido anteriormente ligado por medio de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo original.

Debe señalarse que en sistemas de anillos que contienen heteroátomos de esta invención, no hay grupos hidroxilo en átomos de carbonos adyacentes a un N, O u S, así como tampoco hay grupos N o S en carbono adyacente a otro heteroátomo. Por lo tanto, por ejemplo, en el anillo:



no hay -OH unido directamente a carbonos marcados 2 y 5.

También debe destacarse que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



255

se consideran equivalentes en ciertas realizaciones de esta invención.

"Alquinilalquilo" significa un grupo alquilalquilo— en el cual el alquilalquilo y el alquilo son según lo descrito previamente. Los alquinilalquilos preferidos contienen un alquilalquilo inferior y un grupo alquilo inferior. El enlace al resto principal es a través del alquilo. Los ejemplos no limitativos de grupos alquinilalquilo adecuados incluyen propargilmetilo.

"Heteroaralquilo" significa un grupo heteroaril—alquil— en el cual el heteroaril y alquilo son según lo descrito previamente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo, y quinolin-3-ilmetilo. El enlace al resto principal es a través del alquilo.

"Hidroxialquilo" significa un grupo HO—alquil— en el cual el alquilo es según lo previamente definido. Los hidroxialquilos preferidos contienen alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos hidroxialquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

"Acilo" significa un grupo H—C(O)—, alquil—C(O)— o cicloalquil—C(O)—, en el cual los diversos grupos son según lo previamente descrito. El enlace al resto principal es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitativos de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo y propanoílo.

"Aroílo" significa un grupo aril—C(O)— en el cual el grupo arilo es según lo descrito previamente. El enlace al resto principal es a través del carbonilo. Los ejemplos no limitativos de grupos adecuados incluyen benzoílo y 1-naftoílo.

"Alcoxi" significa un grupo alquil—O— en el cual el grupo alquilo es según lo descrito previamente. Los ejemplos no limitativos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace al resto principal es a través del oxígeno de éter.

"Ariloxi" significa un grupo aril-O- en el cual el grupo arilo es según lo descrito previamente. Los ejemplos no limitativos de grupos ariloxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace al resto principal es a través del oxígeno del éter.

"Aralquiloxi" significa un grupo aralquil-O- en el cual el grupo aralquilo es según lo descrito previamente. Los ejemplos no limitativos de grupos aralquiloxi adecuados incluyen benciloxi y 1- o 2-naftalenmetoxi. El enlace al resto principal es a través del oxígeno del éter.

"Alquiltio" significa un grupo alquil-S- en el cual el grupo alquilo es según lo descrito previamente. Los ejemplos no limitativos de grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio y etiltio. El enlace al resto principal es a través del azufre.

"Ariltio" significa un grupo aril-S- en el cual el grupo arilo es según lo descrito previamente. Los ejemplos no limitativos de grupos ariltio adecuados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace al resto principal es a través del azufre.

"Aralquiltio" significa un grupo aralquil-S- en el cual el grupo aralquilo es según lo descrito previamente. Un ejemplo no limitativo de un grupo aralquiltio adecuado es benciltio. El enlace al resto principal es a través del azufre.

"Alcoxycarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO-. Los ejemplos no limitativos de grupos alcoxycarbonilo adecuados incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace al resto principal es a través del carbonilo.

"Ariloxycarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)-. Los ejemplos no limitativos de grupos ariloxycarbonilo adecuados incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo. El enlace al resto principal es a través del carbonilo.

"Aralcoxycarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(O)-. Un ejemplo no limitativo de un grupo aralcoxycarbonilo adecuado es bencilloxycarbonilo. El enlace al resto principal es a través del carbonilo.

257

"Alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-S(O₂)-. Los grupos preferidos son aquellos en los cuales el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace al resto principal es a través del sulfonilo.

"Arilsulfonilo" significa un grupo aril-S(O₂)-. El enlace al resto principal es a través del sulfonilo.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes no sea excedida, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. El término "compuesto estable" o "estructura estable" tiene el propósito de describir un compuesto que es suficientemente fuerte para sobrevivir a la aislación hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término "sustituido opcionalmente" significa la 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 a partir de un proceso sintético (por ej., de una mezcla de reacción), o fuente natural o una combinación de los mismos. Por lo tanto, 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 a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en este documento o bien conocidos por los expertos en la técnica (por ej., cromatografía, recristalización y similares), en pureza suficiente para ser caracterizable mediante técnicas analíticas estándares descritas en este documento o bien conocidas por los expertos en la técnica.

También debe señalarse que cualquier carbono así como también heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas de la presente invención se presume que tiene la cantidad suficiente de átomo(s) de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando un grupo funcional en un compuesto es denominado "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para evitar reacciones colaterales no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto es sometido a una reacción. Los grupos protectores adecuados serán reconocidos por aquellos con conocimientos normales en la técnica así como también por referencia a libros de textos convencionales tales como, por ejemplo, T. W. Greene et al, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

Cuando cualquier variable (por ej., arilo, heterociclo, R₂, etc.) se presenta más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula I, su definición en cada presentación es independiente de su definición en cada una de las otras presentaciones.

Como se utiliza en la presente invención, el término "composición" tiene el propósito de abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto el cual es el resultado, directo o indirecto, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las prodrogas y solvatos de los compuestos de la invención también son contemplados en esta invención. Una descripción de prodrogas es provista en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de la Serie de Simposio A.C.S. Symposium 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. un precursor farmacológico) que es transformado in vivo para rendir un compuesto

254

de fórmula (I) o una sal, hidrato o solvato aceptable para uso farmacéutico del compuesto. La transformación puede ocurrir mediante diversos mecanismos (por ejemplo, por procesos metabólicos o químicos), tales como, por ejemplo, a través de hidrólisis en sangre. Una descripción del uso de prodrogas es proporcionada por 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 aceptable para uso farmacéutico del compuesto contiene un grupo funcional ácido carboxílico, una prodroga puede comprender un éster formado mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo(C1-C8), alcanoil(C2-C12)-oximetilo, 1-(alcanoiloxi)etilo con entre 4 y 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene entre 5 y 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene entre 4 y 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene entre 5 y 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene entre 3 y 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene entre 4 y 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino(C1-C2)alquilo(C2-C3) (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo(C1-C2), N,N-di alquil(C1-C2) carbamoil-alquilo(C1-C2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo(C2-C3), y similares.

Similarmente, si un compuesto de fórmula (I) contiene un grupo funcional alcohol, una prodroga puede ser formada mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo(C1-C6), 1-(alcanoiloxi(C1-C6))-etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi(C1-C6))etilo, alcoxicarboniloximetilo(C1-C6), N-alcoxi(C1-C6)carbonilaminometilo,

succinoilo, alcanilo(C1-C6), α -aminoalcanilo(C1-C4), arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente entre L-aminoácidos de presentación natural, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)alquilo)_2$ o glicosilo (el radical es el resultado de la remoción de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato), y similares.

Si un compuesto de fórmula (I) incorpora un grupo funcional amina, una prodroga puede ser formada mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo donde R y R' son cada uno independientemente alquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₇), bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o α -aminoacilo natural, $-C(OH)C(O)OY^1$ donde Y¹ es H, alquilo(C₁-C₆) o bencilo, $-C(OY^2)Y^3$ donde Y² es alquilo(C₁-C₄) e Y³ es alquilo(C₁-C₆), carboxi alquilo(C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₄) o mono-N—o di-N,N-alquilaminoalquilo(C₁-C₆), $-C(Y^4)Y^5$ donde Y⁴ es H o metilo e Y⁵ es mono-N—o di-N,N-alquilamino(C₁-C₆) morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como también en formas solvatadas con solventes aceptables para uso farmacéutico tales como agua, etanol y similares, y se entiende que la invención abarca ambas formas solvatadas y no solvatadas. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de solvente. Esta asociación física involucra grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertas instancias, el solvato será capaz de aislación, por ejemplo cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en el reticulado cristalino del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como aislables. Los ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares. "Hidrato" es un solvato donde la molécula de solvente es agua.

961

Uno o más compuestos de la invención pueden ser opcionalmente convertidos en un solvato. La preparación de solvatos es generalmente conocida. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601–611 (2004) describen la preparación de los solvatos del antifúngico fluconazol en acetato de etilo así como también 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 involucra disolver el compuesto de la invención en cantidades deseadas del solvente deseado (orgánico o agua o mezclas de los mismos) a una temperatura superior a la temperatura ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales los cuales son luego aislados por métodos convencionales. Las técnicas analíticas tales como, por ejemplo espectroscopía de I. R. muestran la presencia del solvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

“Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” tiene el propósito de describir una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención eficaz para inhibir las enfermedades antes señaladas y así producir el efecto terapéutico, atenuador, inhibidor o preventivo deseado.

Los compuestos de fórmula I pueden formar sales las cuales se encuentran también dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de fórmula I en esta invención se entiende que incluye la referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término “sal(es)”, según se emplea en esta invención, denota sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como también sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Adicionalmente, cuando un compuesto de fórmula (I) contiene tanto un resto básico, tal como, aunque sin limitarse a una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, aunque sin limitarse a, un ácido carboxílico, zwitteriones (“sales

262

internas”) pueden formarse y se incluyen dentro del término “sal(es)” según se utiliza en este documento. Las sales aceptables para uso farmacéutico (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables) son preferidas, si bien también son útiles otras sales. Pueden formarse sales de los compuestos de la fórmula (I), por ejemplo, haciendo reaccionar 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 cual la sal precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Las sales de adición de ácido ejemplares incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Adicionalmente, los ácidos los cuales son generalmente considerados adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos son descritos, por ejemplo, por 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, Nueva York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio en Internet). Estas descripciones se incorporan en este documento por referencia a las mismas.

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilaminas, t-butilaminas, y sales

263

con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Grupos que contienen nitrógeno básicos pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, y butilo), dialquilsulfatos (por ej., sulfatos de dimetilo, dietilo, y dibutilo), haluros de cadena larga (por ej., cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ej., bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas esas sales de ácido y sales de base tienen el propósito de ser sales aceptables para uso farmacéutico dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácido y de base son consideradas 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 mediante esterificación de los grupos hidroxilo, en los cuales el resto no carbonilo de el resto de ácido carboxílico del agrupamiento éster se selecciona entre alquilo de cadena recta 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, alquiloC1-4, o alcoxiC1-4 o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácido (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato pueden ser adicionalmente esterificados mediante, por ejemplo, un alcohol C1-20 o su derivado reactivo, o mediante un 2,3-diacil(C6-24)glicerol.

Los compuestos de fórmula I, y sus sales, solvatos, ésteres y prodrogas, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida, enol, ceto o iminoéter). Todas esas formas tautoméricas son contempladas en esta invención como parte de la presente invención.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la Fórmula (I) así como también sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención abarca a todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de fórmula (I) incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, tanto la forma cis— como trans—, así como también las mezclas, son abarcadas dentro del alcance de la invención.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físico-químicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ej., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher), separar el diastereómero y convertir (por ej., hidrolizar) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Asimismo, algunos de los compuestos de la Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ej., biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de columna de HPLC quiral.

También es posible que los compuestos de la Fórmula (I) puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas son abarcadas dentro del alcance de la invención. Asimismo, por ejemplo, todas las formas ceto—enol y imina—enammina de los compuestos son incluidas en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquellos de las

265

sales, solvatos, ésteres y prodrogas de los compuestos así como también las sales, solvatos y ésteres de las prodrogas), tales como aquellos los cuales pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (las cuales pueden existir en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros, y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención, como son los isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de fórmula (I) incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, tanto las formas cis- como trans, así como también las mezclas, son abarcadas dentro del alcance de la invención. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enólicas e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R según lo definido por las Recomendaciones del *IUPAC* 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "prodroga" y similares, tiene el propósito de aplicarse igualmente a la sal, solvato, éster y prodroga de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o prodrogas de los compuestos de la invención.

La presente invención también abarca compuestos isotópicamente rotulados de la presente invención los cuales son idénticos a aquellos mencionados en esta invención, salvo por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o número de masa generalmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo,

flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente.

Ciertos compuestos isotópicamente rotulados de fórmula (I) (por ej., aquellos rotulados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o compuesto. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su fácil preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de la mayor estabilidad metabólica (por ej., vida media in vivo aumentada o reducción de los requerimientos de dosificación) y por ende pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente rotulados de fórmula (I) en general pueden prepararse siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos que aparecen más adelante en esta invención, sustituyendo un reactivo isotópicamente rotulado apropiado con un reactivo no isotópicamente rotulado.

Las formas polimórficas de los compuestos de la Fórmula I, y de las sales, solvatos, ésteres y prodrogas de los compuestos de la Fórmula I, tienen el propósito de ser incluidos en la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden tener propiedades farmacológicas; en particular, los compuestos de la Fórmula I pueden ser moduladores de gamma secretasa (incluyendo inhibidores, antagonistas y similares).

Más específicamente, los compuestos de la Fórmula I pueden ser útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos de sistema nervioso central incluyendo, por ejemplo, aunque sin limitarse a, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral

amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelar y similares.

Otro aspecto de esta invención es un método para tratar a un mamífero (*por ej.*, humano) que tiene una enfermedad o afección del sistema nervioso central administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, éster o prodroga aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto al mamífero.

Una dosificación preferida es aproximadamente 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal/ día del compuesto de fórmula I. Una dosificación especialmente preferida es de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg de peso corporal/ día de un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto.

Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en combinación (administrados en forma conjunta o consecutiva) con uno o más agentes adicionales enlistados anteriormente.

Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles en combinación (administrados en forma conjunta o consecutiva) con uno o más compuestos seleccionados del grupo formado por inhibidores de anticuerpos de A β , inhibidores de gamma secretasa e inhibidores de beta secretasa.

Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrito en esta invención y el otro agente farmacéuticamente activo o tratamiento dentro de su rango de dosificación.

Por consiguiente, en un aspecto, esta invención incluye combinaciones que comprenden una cantidad de por lo menos un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, éster o prodroga aceptable para uso farmacéutico de los mismos, y una cantidad de uno o más agentes adicionales enlistados anteriormente donde las

268

cantidades de los compuestos/ tratamientos dan como resultado un efecto terapéutico deseado.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante una cantidad de ensayos farmacológicos. Ciertos ensayos son ejemplificados más adelante en este documento.

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas las cuales comprenden por lo menos un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, éster o prodroga aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto y por lo menos un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a sales aceptables para uso farmacéutico de cualquiera de las realizaciones antes mencionadas que se refieren a cualquiera de los compuestos 1 a 7 y 9 a 22.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a ésteres aceptables para uso farmacéutico de cualquiera de las realizaciones antes mencionadas que se refieren a cualquiera de los compuestos 1 a 7 y 9 a 22.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a solvatos de cualquiera de las realizaciones antes mencionadas dirigidas a cualquiera de los compuestos 1 a 7 y 9 a 22.

Una realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I.

Otra realización de esta invención se refiere a una sal aceptable para uso farmacéutico de un compuesto de fórmula I.

Otra realización de esta invención se refiere a un éster aceptable para uso farmacéutico de un compuesto de fórmula I.

Otra realización de esta invención se refiere a un solvato de un compuesto de fórmula I.

Otra realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I en forma aislada.

269

Otra realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I en forma pura.

Otra realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I en forma pura y aislada.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una sal aceptable para uso farmacéutico de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un éster aceptable para uso farmacéutico de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un solvato de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I, y una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) otros ingredientes farmacéuticamente activos (por ej., uno) drogas y un portador aceptable para uso farmacéutico. Los ejemplos de los otros ingredientes farmacéuticamente activos incluyen, aunque sin limitarse a drogas seleccionadas del grupo formado por: (a) drogas útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, (b) drogas útiles para la inhibición de la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido

230

neurológico (por ej., el cerebro), (c) drogas útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas, y (d) drogas útiles para inhibir gamma-secretasa.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de BACE, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de colinesterasa (por ej., inhibidores de acetil- y/o butirilcolinesterasa), y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Los compuestos de la Fórmula I pueden ser útiles como moduladores de gamma secretasa y pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades tales como, por ejemplo, trastornos del sistema nervioso central tales como la enfermedad de Alzheimer y el Síndrome de Down.

Por lo tanto, otra realización de esta invención se refiere a un método para modular (incluyendo inhibir, antagonizar y similares) gamma-secretasa que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para modular (que incluye inhibir, antagonizar y similares) gamma-secretasa, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar una o más enfermedades neurodegenerativas, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar una o más enfermedades neurodegenerativas, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona terapias combinadas para (1) modular gamma-secretasa, o (2) tratar una o más enfermedades neurodegenerativas, o (3) inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), o (4) tratar la enfermedad de Alzheimer. Las terapias combinadas se refieren a métodos que comprenden la administración de una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I y la administración de una cantidad eficaz de uno o más

AZ

(por ej., uno) ingredientes activos farmacéuticos diferentes (por ej., drogas). Los compuestos de la Fórmula I y las otras drogas pueden administrarse en forma separada (es decir, cada una está en su propia forma de dosificación separada) o los compuestos de la Fórmula I pueden combinarse con las otras drogas en la misma forma de dosificación.

Por lo tanto, otras realizaciones de esta invención se refieren a cualquiera de los métodos de tratamiento, o métodos para inhibir, descritos en esta invención, donde una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I se utiliza en combinación con una cantidad eficaz de uno o más ingredientes farmacológicamente activos diferentes seleccionados del grupo formado por: inhibidores de BACE (inhibidores de beta secretasa), antagonistas muscarínicos (por ej., agonistas de m_1 o antagonistas de m_2), inhibidores de colinesterasa (por ej., inhibidores de acetil- y/o butirilcolinesterasa); inhibidores de gamma secretasa; moduladores de gamma secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroideos; antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato; anticuerpos anti-amiloideos; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínica; agonistas inversos del receptor de CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona del 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 ej., ezetimibe).

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de $(\pm)$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-

27B

2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-on, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de (±)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-on, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más compuestos seleccionados del grupo formado por inhibidores de anticuerpos de A β , inhibidores de gamma secretasa e inhibidores de beta secretasa.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de BACE.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de Exelon (rivastigmina).

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno

o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de Cognex (tacrina).

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de quinasa Tau.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de la quinasa Tau (por ej., inhibidor de GSK3beta, inhibidor de cdk5, inhibidor de ERK).

Esta invención también proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de una vacuna anti-Abeta (inmunización activa).

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más ligandos de APP.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes que regulan en forma ascendente a la enzima degradadora de insulina y/o neprilisina.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o

más agentes reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas tales como Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Mevastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina, e inhibidor de la absorción de colesterol tal como Ezetimibe).

Esta invención también proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más fibratos (por ejemplo, clofibrato, Clofibride, Etofibrato, Clofibrato de aluminio).

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agonistas de LXR.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más mímicos de LRP.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más antagonistas del receptor 5-HT₆.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agonistas del receptor nicotínico.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno

276

o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más antagonistas del receptor H3.

Esta invención también proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de histona desacetilasa.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores hsp90.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agonistas del receptor muscarínico m1.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más antagonistas del receptor 5-HT6, moduladores o agonistas alostéricos positivos de mGluR1 o mGluR5 .

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más antagonistas de mGluR2/3.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más antagonistas del receptor de Prostaglandina EP2.

Esta invención también proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de PAI-1.

Esta invención también proporciona un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes que pueden inducir el flujo saliente de Abeta tal como gelsolina.

Esta invención también proporciona un método para tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de $(\pm)$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de

fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de $(\pm)$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar el deterioro cognitivo leve, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar el glaucoma, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar la angiopatía amiloide cerebral, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar el accidente cerebrovascular, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar la demencia, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar la microgliosis, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar la inflamación cerebral, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona un método para tratar la pérdida de la función olfativa, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I a un paciente que necesita tratamiento.

Esta invención también proporciona combinaciones (es decir, composiciones farmacéuticas) que comprenden una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más compuestos seleccionados del grupo formado por inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de $(\pm)$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), inhibidores de anticuerpos A β , inhibidores de gamma secretasa e inhibidores de beta secretasa. Las composiciones farmacéuticas también comprenden un portador aceptable para uso farmacéutico.

Esta invención también proporciona un kit que comprende, en recipientes separados, en un único recipiente, composiciones farmacéuticas para utilizar en combinación, donde un recipiente comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I en un portador aceptable para uso farmacéutico, y otro recipiente (es decir, un segundo recipiente) comprende una cantidad eficaz de otro ingrediente farmacéuticamente activo (según lo descrito anteriormente), las cantidades combinadas del compuesto de fórmula I y el otro ingrediente farmacéuticamente activo son eficaces para: (a) tratar la enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), o (c) tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) modular la actividad de gamma-secretasa.

Otra realización de esta invención se refiere a una sal aceptable para uso farmacéutico de un compuesto de fórmula (I), dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a un éster aceptable para uso farmacéutico de un compuesto de fórmula (I), dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a un solvato de un compuesto de fórmula (I), dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en forma aislada, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en forma pura, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en forma pura y aislada, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) y un portador aceptable para uso farmacéutico, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de una sal aceptable para uso farmacéutico de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) y un portador aceptable para uso farmacéutico, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

281

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un éster aceptable para uso farmacéutico de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) y un portador aceptable para uso farmacéutico, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un solvato de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) y un portador aceptable para uso farmacéutico, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I), y una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) ingredientes farmacéuticamente activos diferentes (por ej., drogas), y un portador aceptable para uso farmacéutico. Ejemplos de los otros ingredientes farmacéuticamente activos incluyen, aunque sin limitarse a drogas seleccionadas del grupo formado por: (a) drogas útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, (b) drogas útiles para inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), (c) drogas útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas, y (d) drogas útiles para inhibir gamma-secretasa, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I), y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de BACE, y un portador aceptable para uso farmacéutico, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.



Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de colinesterasa (por ej., inhibidores de acetil- y/o butirilcolinesterasa), y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más antagonistas muscarínicos (por ej., agonistas m_1 o antagonistas m_2), y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de Exelon (rivastigmina), y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de Cognex (tacrina), y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de un inhibidor de quinasa de Tau, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de quinasa de Tau (por ej., inhibidor de

283

GSK3beta, inhibidor de cdk5, inhibidor de ERK), y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de una vacuna anti-Abeta (inmunización activa), y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más ligandos de APP, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más agentes que regulan ascendentemente la enzima degradadora de insulina y/o neprilisina, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más agentes reductores de colesterol (por ejemplo, estatinas tales como Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Mevastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina, e inhibidor de la absorción de colesterol tal como Ezetimibe), y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno)

284

compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más fibratos (por ejemplo, clofibrato, Clofibrade, Etofibrato, Clofibrato de Aluminio), y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más agonistas de LXR, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más mimicos de LRP, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más antagonistas del receptor 5-HT₆, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más agonistas del receptor nicotínico, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad



eficaz de uno o más antagonistas del receptor H3, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de histona desacetilasa, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de hsp90, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más agonistas del receptor muscarínico m1, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más antagonistas de receptor 5-HT6 moduladores o agonistas alostéricos positivos de mGluR1 o mGluR5, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad

286

eficaz de uno o más antagonistas de mGluR2/3, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más antagonistas de receptores EP2 de Prostaglandina, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de PAI-1, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y una cantidad eficaz de uno o más agentes que pueden inducir el flujo de Abeta tal como gelsolina, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

Los compuestos de la Fórmula (I) seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A pueden ser útiles como moduladores de gamma secretasa y pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades tales como, por ejemplo, trastornos del sistema nervioso central (tales como enfermedad de Alzheimer y Síndrome de Down), y para tratar el deterioro cognitivo leve, glaucoma, angiopatía



amiloide cerebral, accidente cerebrovascular, demencia, microgliosis, inflamación cerebral, y pérdida de la función olfativa.

Por consiguiente, otra realización de esta invención se refiere a un método para modular (que incluye inhibir, antagonizar y similares) gamma-secretasa que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) a un paciente que necesita de dicho tratamiento, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para modular (que incluye inhibir, antagonizar y similares) gamma-secretasa, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula (I) a un paciente que necesita tratamiento, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar una o más enfermedades neurodegenerativas, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) a un paciente que necesita tratamiento, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar una o más enfermedades neurodegenerativas, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula (I) a un paciente que necesita tratamiento, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno)

788

compuestos de fórmula (I) a un paciente que necesita tratamiento, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula (I) a un paciente que necesita tratamiento, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) a un paciente que necesita tratamiento, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula (I) a un paciente que necesita tratamiento, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar el deterioro cognitivo leve, glaucoma, angiopatía amiloide cerebral, accidente cerebrovascular, demencia, microgliosis, inflamación cerebral, o pérdida de la función olfativa, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) a un paciente que necesita tratamiento, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar el deterioro cognitivo leve, glaucoma, angiopatía amiloide cerebral, accidente

289

cerebrovascular, demencia, microgliosis, inflamación cerebral, o la pérdida de la función olfativa, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula (I) a un paciente que necesita tratamiento, dicho compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo formado por: 1A a 40A.

Esta invención también proporciona terapias combinadas para (1) modular gamma-secretasa, o (2) tratar una o más enfermedades neurodegenerativas, o (3) inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), o (4) tratar la enfermedad de Alzheimer. Las terapias combinadas se refieren a métodos que comprenden la administración de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I), y la administración de uno o más (por ej., uno) ingredientes activos farmacéuticos diferentes (por ej., drogas). Los compuestos de la Fórmula (I), y las otras drogas pueden administrarse por separado (es decir, cada una está en su propia forma de dosificación separada), o los compuestos de la Fórmula (I) pueden combinarse con las otras drogas en la misma forma de dosificación.

Por consiguiente, otras realizaciones de esta invención se refieren a cualquiera de los métodos de tratamiento, o métodos para inhibir, descritos en esta invención, donde los compuestos de la Fórmula (I) se utilizan en combinación con una cantidad eficaz de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos diferentes seleccionados del grupo formado por inhibidores de BACE (inhibidores de beta secretasa); antagonistas muscarínicos (por ej., agonistas m_1 o antagonistas m_2); inhibidores de colinesterasa (por ej., inhibidores de acetil- y/o butirilcolinesterasa); inhibidores de gamma secretasa; moduladores de gamma secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroideos; antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato; anticuerpos anti-amiloide; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínica; agonistas

290

inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona del crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA_A; inhibidores de agregación amiloide; inhibidores de glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad de alfa secretasa; inhibidores de PDE-10; Exelon (rivastigmina); Cognex (tacrina); inhibidores de quinasa de Tau (por ej., inhibidores de GSK3beta, inhibidores de cdk5, o inhibidores de ERK); vacuna anti-Abeta; ligandos de APP; agentes que regulan ascendentemente los agentes reductores de colesterol de insulina (por ejemplo, las estatinas tales como Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Mevastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina); inhibidores de la absorción de colesterol (tal como Ezetimibe); fibratos (tal como, por ejemplo, clofibrato, Clofibrade, Etofibrato, y Clofibrato de Aluminio); agonistas de LXR; mímicos de LRP; agonistas del receptor nicotínico; antagonistas del receptor H3; inhibidores de histona desacetilasa; inhibidores de hsp90; agonistas del receptor muscarínico m1; antagonistas de receptor 5-HT6; mGluR1; mGluR5; moduladores o agonistas alostéricos positivos; antagonistas de mGluR2/3; agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación; antagonistas del receptor EP2 de Prostaglandina; inhibidores de PAI-1; y agentes que pueden inducir el flujo de Abeta tal como gelsolina.

Esta invención también proporciona terapias combinadas para (1) modular gamma-secretasa, o (2) tratar una o más enfermedades neurodegenerativas, o (3) inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), o (4) tratar la enfermedad de Alzheimer. Las terapias combinadas se refieren a métodos que comprenden la administración de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, y la administración de uno o

más (por ej., uno) ingredientes activos farmacéuticos diferentes (por ej., drogas). Los compuestos de la Fórmula 1A a 40A, y las otras drogas pueden administrarse por separado (es decir, cada uno está en su propia forma de dosificación separada), o los compuestos de la Fórmula 1A a 40A pueden combinarse con las otras drogas en la misma forma de dosificación.

Por consiguiente, otras realizaciones de esta invención se refieren a cualquiera de los métodos de tratamiento, o métodos para inhibir, descritos en la presente, donde los compuestos de la Fórmula (I), seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A se utilizan en combinación con una cantidad eficaz de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos seleccionados del grupo formado por: inhibidores de BACE (inhibidores de beta secretasa), antagonistas muscarínicos (por ej., agonistas m_1 o antagonistas m_2), inhibidores de colinesterasa (por ej., inhibidores de acetil- y/o butirilcolinesterasa); inhibidores de gamma secretasa; moduladores de gamma secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroideos; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos anti-amiloide; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínica; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona del 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; Exelon (rivastigmina); Cognex (tacrina); inhibidores de quinasa de Tau (por ej., inhibidores de GSK3beta, inhibidores de cdk5, o inhibidores de ERK); vacuna anti-Abeta; ligandos de APP; agentes que regulan ascendentemente agentes de insulina reductores de colesterol (por ejemplo, estatinas tales como Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Mevastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina);

292

inhibidores de la absorción de colesterol (tal como Ezetimibe); fibratos (tales como, por ejemplo, clofibrato, Clofibrade, Etofibrato, y Clofibrato de Aluminio); agonistas de LXR; mímicos de LRP; agonistas del receptor nicotínico; antagonistas del receptor de H3; inhibidores de histona desacetilasa; inhibidores de hsp90; agonistas del receptor muscarínico m1; antagonistas del receptor 5-HT6; mGluR1; mGluR5; moduladores o agonistas positivos alostéricos; antagonistas de mGluR2/3; agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación; antagonistas del receptor EP2 de Prostaglandina; inhibidores de PAI-1; y agentes que pueden inducir el flujo de Abeta tal como gelsolina.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a cualquiera de los métodos de tratamiento, o métodos para inhibir, descritos en esta invención, donde los compuestos de la Fórmula (I), seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A se utilizan en combinación con una cantidad eficaz de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos diferentes seleccionados del grupo formado por: Inhibidores de BACE (inhibidores de beta secretasa), antagonistas muscarínicos (por ej., agonistas m₁ o antagonistas m₂), inhibidores de colinesterasa (por ej., inhibidores de acetil- y/o butirilcolinesterasa); inhibidores de gamma secretasa; moduladores de gamma secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroideos; Antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos anti-amiloides; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínica; Agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona del 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; y inhibidores de la absorción de colesterol (por ej., ezetimibe).

293

Otras realizaciones de esta invención se refieren a cualquiera de los métodos de tratamiento, o métodos de inhibición, descritos en esta invención, donde los compuestos de la Fórmula (I), seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A se utilizan en combinación con una cantidad eficaz de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos diferentes seleccionados del grupo formado por: Exelon (rivastigmina); Cognex (tacrina); Inhibidores de quinasa de Tau (por ej., inhibidores de GSK3beta, inhibidores de cdk5, o inhibidores de ERK); vacuna anti-Abeta; ligandos de APP; agentes que regulan ascendentemente agentes de insulina reductores de colesterol (por ejemplo, estatinas tales como Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Mevastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina); inhibidores de la absorción de colesterol (tal como Ezetimibe); fibratos (tal como, por ejemplo, clofibrato, Clofibrade, Etofibrato, y Clofibrato de Aluminio); agonistas de LXR; mimicos de LRP; agonistas del receptor nicotínico; antagonistas del receptor H3; inhibidores de 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 EP2 de prostaglandina; inhibidores de PAI-1; y agentes que pueden inducir el flujo de Abeta tal como gelsolina.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de $(\pm)$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-ona, es decir,



clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo formado por: 1A a 40A, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno) inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de $(\pm)$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo formado por: en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos seleccionados del grupo formado por inhibidores de anticuerpo de A β , inhibidores de gamma secretasa e inhibidores de beta secretasa.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más inhibidores de BACE.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula (I) seleccionados del

MS

grupo formado por: 1A a 40A, y el Compuesto de Ejemplo 1, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más inhibidores de BACE.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A a un paciente que necesita tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo formado por: 1A a 40A, a un paciente que necesita tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de $(\pm)$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo formado por: 1A a 40A, en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno) inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de $(\pm)$ -2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-

296

(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), a un paciente que necesita tratamiento.

Otra realización de esta invención se refiere a combinaciones (es decir, composiciones farmacéuticas) que comprenden una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A en combinación con una cantidad eficaz (es decir, terapéuticamente eficaz) de uno o más compuestos seleccionados del grupo formado por inhibidores de colinesterasa (tal como, por ejemplo, clorhidrato de ($\pm$)-2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1 H -inden-1-ona, es decir, clorhidrato de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de clorhidrato de donepezilo), inhibidores de anticuerpos de A β , inhibidores de gamma secretasa e inhibidores de beta secretasa. Las composiciones farmacéuticas también comprenden un portador aceptable para uso farmacéutico.

Esta invención también proporciona un kit que comprende, en recipientes separados, en un único recipiente, composiciones farmacéuticas para utilizar en combinación, donde un recipiente comprende una cantidad eficaz de uno o más (por ej., uno) compuestos de fórmula (I) (por ej., compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A en un portador aceptable para uso farmacéutico, y otro recipiente (es decir, un segundo recipiente) comprende una cantidad eficaz de otro ingrediente farmacéuticamente activo (según lo descrito anteriormente), las cantidades combinadas de los compuestos de la Fórmula (I) y el otro ingrediente farmacéuticamente activo es eficaz para: (a) tratar la enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), o (c)

297

tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) modular la actividad de gamma-secretasa.

Esta invención también proporciona un kit que comprende, en recipientes separados, en un único recipiente, composiciones farmacéuticas para utilizar en combinación, donde un recipiente comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado del grupo formado por los compuestos de la Fórmula (I) (por ej. los compuestos seleccionados del grupo formado por: 1A a 40A) en un portador aceptable para uso farmacéutico, y otro recipiente (es decir, un segundo recipiente) comprende una cantidad eficaz de otro ingrediente farmacéuticamente activo (según lo descrito anteriormente), las cantidades combinadas del compuesto de fórmula (I) y el otro ingrediente farmacéuticamente activo son eficaces para: (a) tratar la enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (por ej., el cerebro), o (c) tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) modular la actividad de gamma-secretasa.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a cualquiera de los métodos de tratamiento, composiciones farmacéuticas o kits antes mencionados donde el compuesto de fórmula I es cualquiera de los compuestos 1 a 7 y 9 a 22.

Los ejemplos de inhibidores de colinesterasa son tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina, piridostigmina y neostigmina, prefiriéndose a tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina.

Los ejemplos de agonistas m_1 son conocidos en la técnica. Los ejemplos de antagonistas m_2 son también conocidos en la técnica; en particular, los antagonistas m_2 se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 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 WO 03/031412, todas se incorporan en la presente como referencia.

298

Los ejemplos de inhibidores de BACE incluyen aquellos descritos en: US2005/0119227 publicada 02/06/2005 (ver también WO2005/016876 publicada 24/02/2005), US2005/0043290 publicada 24/02/2005 (véase además WO2005/014540 publicada 17/02/2005), WO2005/058311 publicada 30/06/2005 (véase además US2007/0072852 publicada 29/03/2007), US2006/0111370 publicada 25/05/2006 (véase además WO2006/065277 publicada 22/06/2006), Solicitud Estadounidense Acta No. 11/710582 presentada el 23/02/2007, US2006/0040994 publicada 23/02/2006 (véase además WO2006/014762 publicada 09/02/2006), WO2006/014944 publicada 09/02/2006 (véase además US2006/0040948 publicada 23/02/2006), WO2006/138266 publicada 28/12/2006 (véase además US2007/0010667 publicada 11/01/2007), WO2006/138265 publicada 28/12/2006, WO2006/138230 publicada 28/12/2006, WO2006/138195 publicada 28/12/2006 (véase además US2006/0281729 publicada 14/12/2006), WO2006/138264 publicada 28/12/2006 (véase además US2007/0060575 publicada 15/03/2007), WO2006/138192 publicada 28/12/2006 (véase además US2006/0281730 publicada 14/12/2006), WO2006/138217 publicada 28/12/2006 (véase además US2006/0287294 publicada 21/12/2006), US2007/0099898 publicada 03/05/2007 (véase además WO2007/050721 publicada 03/05/2007), WO2007/053506 publicada 10/05/2007 (véase además US2007/099875 publicada 03/05/2007), Solicitud Estadounidense Acta N° 11/759336 presentada 07/06/2007, Solicitud Estadounidense Acta N° 60/874362 presentada 12/12/2006, y Solicitud Estadounidense Acta N° 60/874419 presentada 12/12/2006, cuyas descripciones se incorporan, en forma individual, a la presente invención por referencia a las mismas.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los portadores inertes aceptables para uso farmacéutico pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida

incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y las tabletas pueden estar formados por entre aproximadamente 5 y aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ej., carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Las tabletas, polvos, sellos y cápsulas pueden utilizarse como formas de dosificación sólidas para la administración oral. Los ejemplos de portadores aceptables para uso farmacéutico y métodos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo se pueden mencionar el agua o soluciones de agua- propilenglicol para inyección parenteral o adición de endulzantes y opacantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para la administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, los cuales pueden estar en combinación con un portador aceptable para uso farmacéutico, tal como un gas comprimido inerte, por ej. nitrógeno.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida que tienen el propósito de convertirse, brevemente antes de su utilización, 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 pueden ser administrados por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche

300

transdérmico del tipo matriz o depósito según lo convencional en la técnica para este propósito.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía subcutánea.

Preferentemente, el compuesto se administra por vía oral.

Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ej., una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variar o puede ajustarse de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación en particular.

La dosificación real empleada puede variar dependiendo de los requerimientos del paciente y de la gravedad de la afección que se está tratando. La determinación del régimen apropiado de dosificación para una situación en particular está dentro del conocimiento de la técnica. Por razones de conveniencia, la dosificación diaria total puede ser dividida y administrada en porciones durante el día según lo requerido.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o sus sales aceptables para uso farmacéutico serán regulados de acuerdo con el criterio del clínico interviniente considerando factores tales como la edad, condición y contextura física del paciente así como también considerando la gravedad de los síntomas que se están tratando. Un régimen típico de dosificación diaria recomendado para la administración oral puede oscilar entre

301

aproximadamente 1 mg/día y aproximadamente 500 mg/día, con preferencia 1 mg/día a 200 mg/día, en dos a cuatro subdosis.

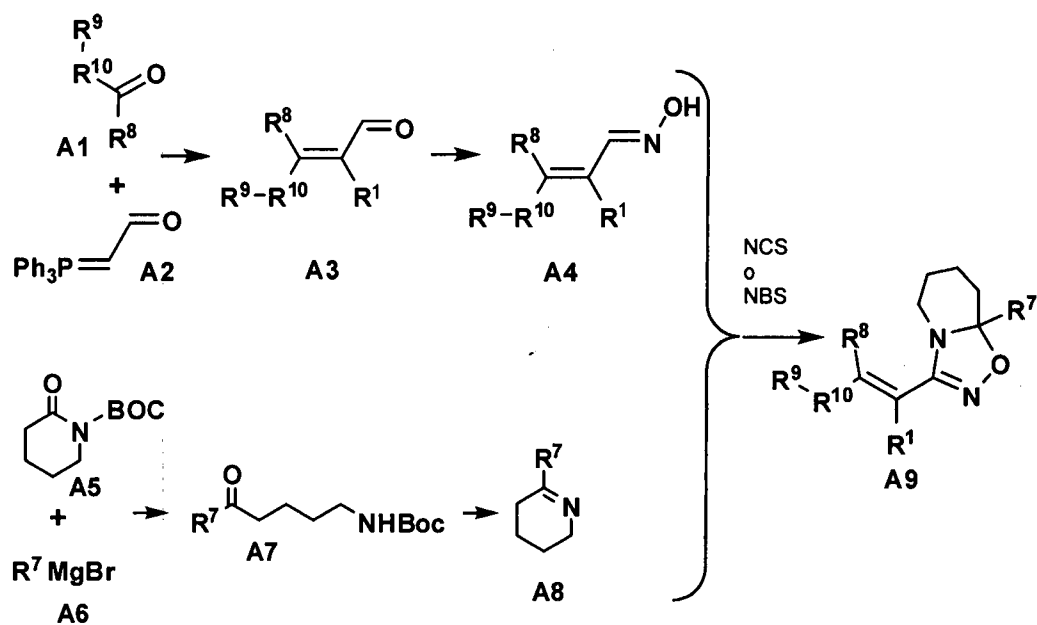
Otro aspecto de esta invención es un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, éster o prodroga aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto y un portador, vehículo o diluyente aceptable para uso farmacéutico.

Aun otro aspecto de esta invención es un kit que comprende una cantidad de por lo menos un compuesto de Fórmula I, o una sal, solvato, éster o prodroga aceptable para uso farmacéutico de dicho compuesto y una cantidad de por lo menos un agente adicional enlistado anteriormente, donde las cantidades de los dos o más ingredientes dan como resultado un efecto terapéutico deseado.

La invención descrita en esta invención es ejemplificada por el siguiente ejemplo el cual no debería interpretarse como una limitación de la descripción. Las rutas mecanísticas y estructuras análogas alternativas serán evidentes para los expertos en la técnica.

Cuando se presenta la información de RMN, los espectros de H^1 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 indicados entre paréntesis. Cuando se presentan los datos de CL/EM, los análisis se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro de masas API-100 de Applied Biosystems y columna de CL Shimadzu SCL-10A: Altech platino C18, 3 micrones, 33mm x 7mm ID; flujo de gradiente: 0 min – 10% CH_3CN , 5 min – 95% CH_3CN , 7 min – 95% CH_3CN , 7,5 min – 10% CH_3CN , 9 min – interrupción. Se proporciona el ion principal observado.

302

EJEMPLOSMétodo A, Compuesto 1 de la Tabla 1**Método A, Paso 1**

El siguiente método fue adaptado 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** ($R^8 = \text{H}$, $R^{10} = 3\text{-MeO-Fenilo}$, $R^9 = 4\text{-(4-Metilimidazol-1-ilo)}$, 3g) y **A2** (4,2 g) en 135 ml de THF anhidro se calentó a 100°C en un tubo sellado bajo nitrógeno durante toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se cromatografió utilizando una columna de gel de sílice que eluyó con EtOAc / Hexano para proporcionar 2,7 g de **A3** ($R^1 = \text{H}$, $R^8 = \text{H}$, $R^{10} = 3\text{-OMeFenilo}$, $R^9 = 4\text{-(4-Metil-imidazol-1-ilo)}$).

Método A, Paso 2

A3 ($R^1 = \text{H}$, $R^8 = \text{H}$, $R^{10} = 3\text{-MeO-Fenilo}$, $R^9 = 4\text{-(4-Metil-imidazol-1-ilo)}$, 2,7 g) y acetato potásico (1,4 g) en 120 mL de MeOH se enfrió hasta 0°C antes del agregado de clorhidrato de hidroxilamina (1 g). La mezcla de reacción se agitó

303

durante 90 min. antes de evaporarse el solvente. El residuo se repartió en EtOAc y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto en bruto se purificó en una columna de fase inversa C18 para proporcionar 1g de **A4** ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^8 = \text{H}$, $\text{R}^{10} = 3\text{-MeO-Fenilo}$, $\text{R}^9 = 4\text{-(4-Metil-imidazol-1-ilo)}$).

EM (M+1): 258.

Método A, Paso 3

A la solución de **A5** (1,98g, 9,94mmol) en 30ml de THF anhidro a -78°C se agregó lentamente **A6** ($\text{R}^7 = 4\text{-Fluorfenilo}$, 11,9 ml, 11,92 mmol) durante 20 minutos. La mezcla se calentó hasta t.a. y se agitó a t.a. durante toda la noche. La reacción se apagó agregando solución acuosa de HCl 2M hasta $\text{PH} = 3$, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por Isco utilizando 20% de EtOAc/Hexano. Rendimiento: 1,4g de **A7**. ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz): 7,96 (m, 2H), 7,10 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,64 (bs, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Método A, Paso 4

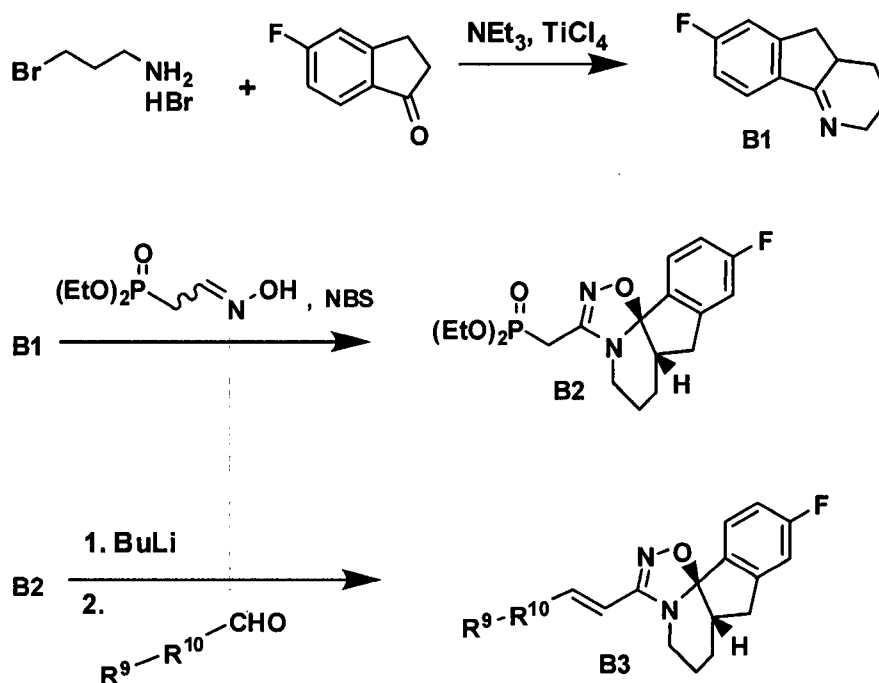
A la solución de **A7** ($\text{R}^7 = 4\text{-Fluorfenilo}$, 0,9g, 3,05mmol) en 3ml de TFA se agregaron tamices moleculares 3A. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la reacción se neutralizó agregando solución acuosa de NaHCO_3 saturada hasta $\text{PH} = 10$, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se filtró. El residuo es **A8** puro. Rendimiento: 0,46g. MH^+ : 178,2.

304

Método A, Paso 5

A la solución de **A4** (0,098g, 0,381mmol) en 2ml de DCM se agregó NCS (0,051g, 0,381mmol) a 0°C. Después de agitar a 0°C durante 1h, **A8** (0,068g, 0,381mmol) y Et₃N (0,08ml, 0,572mmol) en 1ml de DCM se agregaron a 0°C. Luego, la mezcla se agitó a temp. amb. durante 24h, se extrajo con CH₂Cl₂ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 0,035g de **A9** (R¹ = R⁸ = H, R¹⁰ = 3-OMeFenilo, R⁹ = 4-(4-Metil-imidazol-1-ilo, R⁷ = 4-Fluorfenilo). ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): 7,74 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,4 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 8,2 y 1,6 Hz, 1H), 7,07–7,13 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,52 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,19–2,40 (m, 5H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,48 (m, 1H). EM (M+1): 433,2.

Los compuestos 1–7 y 9–15 en la Tabla 1 se sintetizaron utilizando métodos similares al del **Método A**.

Método B, compuesto 18 de la Tabla 1

303

Método B, Paso 1: 7-Fluor-3,4,4a,5-tetrahidro-2H-indeno[1,2-b]piridina (B1)

Se disolvieron 3-bromopropilamina (4,7g, 21,7mmol) y 5-fluor-1-indanona (2,5g, 16,7mmol) en 50ml de DMF y la reacción se enfrió hasta 0°C. Se agregó trietilamina (13,5g, 133mmol). Se agregaron además 20 ml de DCM para ayudar con la agitación. Luego se agregó cloruro de titanio (1M en DCM, 15ml) y se retiró el baño de hielo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregaron 200 ml de éter y la reacción se filtró a través de torta de Celite. El filtrado se concentró hasta sequedad bajo vacío. El residuo se disolvió en 200 ml de éter y se lavó con salmuera (2x200ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron 2,6 g de aceite negro y se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

Método B, Paso 2: ((7aS,12a1R)-10-fluor-6,7,7a,8-tetrahidro-5H-indeno[1,2-b][1,2,4]oxadiazolo[4,5-a]piridin-3-il)metilfosfonato de dietilo (B2)

Se disolvió 2-(hidroxiimino)etilfosfonato de dietilo (1,87g, 9,63 mmol) en 30 ml de DMF y la reacción se enfrió hasta 0°C. Se agregó N-bromosuccinimida (1,71g, 9,63 mmol) en 15 ml de DMF y la reacción se agitó a 0°C durante media hora. Se agregó B1 (2,6g, 9,63 mmol) y trietilamina (0,96 g, 9,6 mmol) en 25 ml de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se eliminó la DMF y el residuo se repartió entre 100 ml de EtOAc y 100 ml de agua. La capa orgánica se lavó con agua (2x100ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por columna (EtOAc/hexano de 25/75 a 100/0 en 45 minutos, 120 g de sílice). Rendimiento: 0,64g, 17%. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): 7,43 (dd, J = 8,1, 5,1 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 4,23 (m, 4H), 3,76 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 15,4 y 5,9 Hz, 1H), 2,80–3,10 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,34 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,30, (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (t, J= 7,3 Hz, 6H), 1,05 (m, 1H).

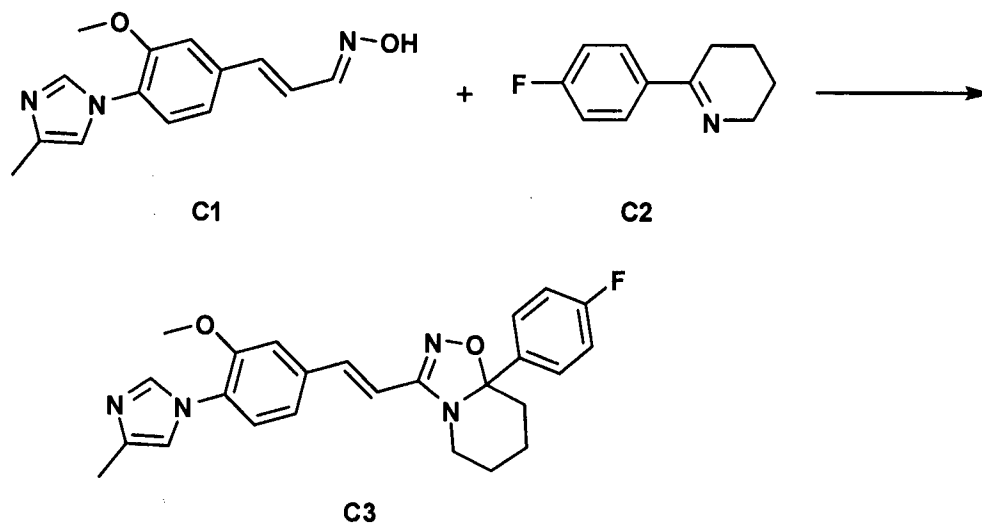
306

Método B, Paso 3: (7aS,12a1R)-10-fluor-3-(3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)stiril)-6,7,7a,8-tetrahidro-5H-indeno[1,2-b][1,2,4]oxadiazolo[4,5-a]piridina (B3, R⁹ = 4-(4-Metilimidazol-1-il), R¹⁰ = 3-MeO-Fenilo)

Se disolvió **B2** (0,24 g, 0,63 mmol) en THF y la reacción se enfrió hasta -78°C. Se agregó n-butilitio (2,5 ml en Hexano, 0,28 ml) y la reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se agregó 3-metoxi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benzaldehído (0,136 g, 0,63 mmol) en 10 ml de THF (Pre-enfriado a -78°C). La reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, luego a temperatura ambiente durante una hora. Se eliminó el THF y el residuo se repartió entre 100 ml de EtOAc y 100 ml de agua. La capa orgánica se lavó con agua (2x100ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por columna (EtOAc/hexano de 25/75 a 100/0 en 45 minutos, 120 g de sílice). Rendimiento: 0,19 g, 68%. ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): 7,73 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,1, 5,12 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,00 (m, 3H), 6,52 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,30 (dd, J = 16,1 y 5,9 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,38 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,10 (m, 1H). EM (M+1): 445,2.

Los compuestos 19-21 en la Tabla 1 se sintetizaron utilizando métodos similares al del **método B**. Comenzando a partir de 2-(ter-butildimetilsililoxi)-1-(4-fluorfenil)etanona, se sintetizaron los compuestos 16 y 17 en la Tabla 1 utilizando métodos similares al del **método B**.

30A

Método C

A una solución de diclorometano de C1 se agrega 1 eq de N-clorosuccinimida, y la solución se agita hasta la desaparición de C1 controlada por un sistema de HPLC de fase inversa. A esta solución se agrega C2 (1 eq) y la solución se agita durante toda la noche para generar el compuesto C3, el cual se aísla mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Ensayo:

Reacción de Secretasa y Análisis de A β en Células Enteras: células HEK293 que sobreexpresan APP con mutaciones Swedish y London se trataron con los compuestos especificados durante 5 horas a 37 °C en 100 ml de medio DMEM que contenía 10% de suero bovino fetal. Al final de la incubación, se midieron A β , A β 40 y A β 42 totales utilizando electroquimiluminiscencia (ECL) en base a inmunoensayos sándwich. Se determinó A β total utilizando un par de anticuerpos TAG-W02 y biotina-4G8, se identificó A β 40 con pares de anticuerpos TAG-G2-10 y biotina-4G8, mientras que A β 42 se identificó con TAG-G2-11 y biotina-4G8. La señal de ECL se midió utilizando Sector Imager 2400 (Meso Scale Discovery).

308

Análisis de EM del Perfil A β : El perfil de A β en medio acondicionado se determinó utilizando espectrometría de masas con desorción/ionización mediante láser con aumento de superficie (SELDI, siglas correspondientes a "surface enhanced laser desorption/ionization"). El medio acondicionado se incubó con PS20 ProteinChip array (arreglo) recubierto con anticuerpo W02. Los espectros de masas de A β capturados en el arreglo se leyeron en un Lector SELDI ProteinChip Reader (Bio-Rad) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Análisis de A β en CSF: A β en CSF de rata se determinó utilizando tecnología de MSD según lo descrito anteriormente. A β 40 se midió utilizando el par de anticuerpos Tag-G2-10 y biotina-4G8, mientras que A β 42 se midió utilizando Tag-anti A β 42 (Meso Scale Discovery) y biotina-4G8. La señal de ECL se midió utilizando Sector Imager 2400 (Meso Scale Discovery).

El análisis espectrométrico de masas con desorción/ ionización mediante láser asistido por matriz (MALDI MS, siglas correspondientes a "Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometric analysis") de A β se realiza en un espectrómetro de masas Voyager-DE STR (ABI, Framingham, MA). El instrumento está equipado con un láser de nitrógeno pulsado (337 nm). Los espectros de masas son adquiridos en el modo lineal con un voltaje de aceleración de 20 kV. Cada espectro presentado en este trabajo representa un promedio de 256 disparos de láser. Para preparar la solución de muestra- matriz, 1 uL de muestra de A β inmunoprecipitado se mezcla con 3 μ L de solución saturada de ácido α -ciano-4-hidroxicinámico en 0,1% de TFA/acetonitrilo. Luego, la solución de muestra- matriz se aplica a la placa de la muestra y se seca a temperatura ambiente antes del análisis de espectrometría de masas. Todos los espectros son externamente calibrados con una mezcla de insulina bovina y ACTH (18-39 clip).

301

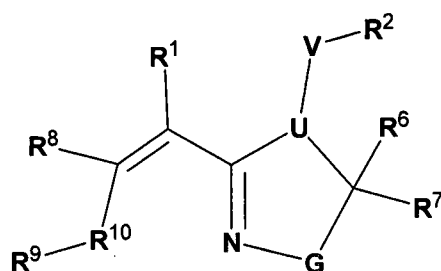
Los compuestos 1, 2, y 9 a 12 tenían un IC50 de Ab42 Celular en el rango de 200 nM a 20.000 nM, con un Ab total a selectividad de Ab42 en el rango de 100 a 6 veces.

Si bien la presente invención ha sido descrita en conjunto con las realizaciones específicas expuestas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de las mismas serán evidentes para los expertos en la técnica. Todas esas alternativas, modificaciones y variaciones tienen el propósito de caer dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



Fórmula I

donde:

ya sea (i) R² y R⁶ están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C₄-C₈, cicloalquenilo C₄-C₈, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir u opcional e independientemente sustituido con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos mostrados más adelante; o (ii) R² y R⁶ están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C₄-C₈, cicloalquenilo C₄-C₈, heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir u opcional e independientemente sustituido con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante; y R⁶ y R⁷ están unidos entre sí para formar un resto

211

cicloalquilo C_4-C_8 , cicloalquenilo C_4-C_8 , heterociclilo de 5-8 miembros o heterociclenilo de 5-8 miembros, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir u opcional e independientemente sustituido con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

y

U es $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} -C(R^5)$ o N:

G es O u S;

V se selecciona del grupo formado por un enlace, O, $-C(O)-$, y $N(R^{14})$;

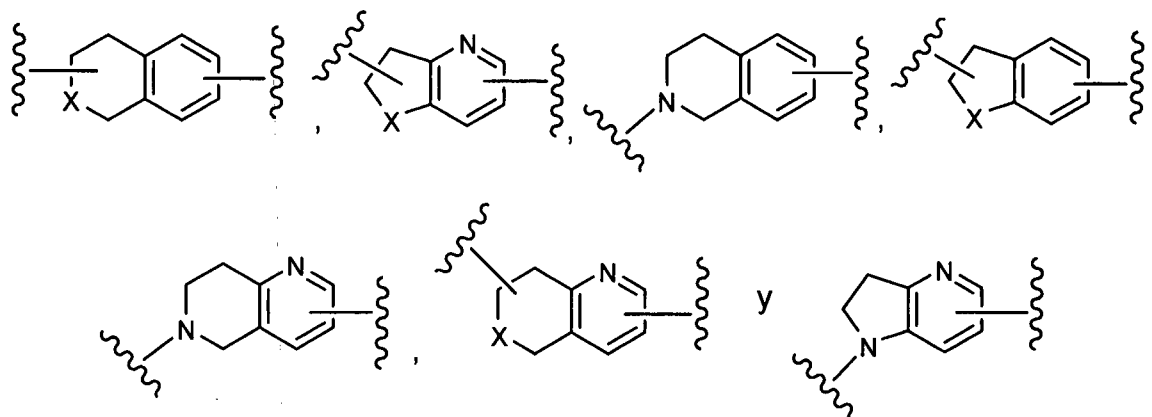
R^1 , R^5 y R^7 (cuando R^7 no está unido a R^6) pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicli- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

o, alternativamente, R^1 y R^8 se toman en forma conjunta para formar un enlace;

R^{14} se selecciona del grupo formado por H, alquilo, alquenilo, alquinilo, 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^8 se selecciona del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicilil- y heterocicililalquil-, cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicilil- y heterocicililalquil- está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

R^{10} se selecciona del grupo formado por un enlace, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicilil-, heterocicililalquil- y los restos:



donde X es O, $N(R^{14})$ o S;

donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicilil- heterocicililalquil- para R^{10} así como también los restos antes mencionados para R^{10} pueden estar sin sustituir u opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante; y

313

R^9 se selecciona del grupo formado por alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicilil- y heterocicilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterocicilil- y heterocicilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante,

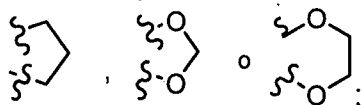
R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicilo, R^{18} -alquilo, R^{18} -cicloalquilo, R^{18} -cicloalquilalquilo, R^{18} -heterocicilo, R^{18} -heterocicilalquilo, R^{18} -arilo, R^{18} -arilalquilo, R^{18} -heteroarilo y R^{18} -heteroarilalquilo;

R^{18} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, $-\text{NO}_2$, halo, heteroarilo, HO -alquioxialquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})(\text{heteroarilo})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})(\text{arilo})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O}$ -heterocicilo, $-\text{O}$ -cicloalquilalquilo, $-\text{O}$ -heterocicilalquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquil})$ - (heteroarilalquilo), $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$,

314

$-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo}),$ $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20},$ $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo}),$
 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo}),$ $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ y
 $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo});$

o, alternativamente, dos restos R^{18} en carbonos adyacentes pueden estar ligados entre sí 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;

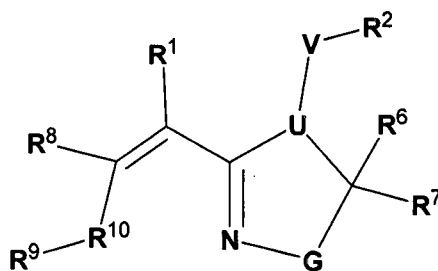
donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^1 , R^2 – R^6 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{14} está independientemente sin sustituir u opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente del grupo formado por alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$; y

donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^{21} está independientemente sin sustituir o sustituido con 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados independientemente del grupo

315

formado por alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)OR}^{15}$, $-\text{alquil}-\text{C(O)OR}^{15}$, $\text{C(O)N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S(O)N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C(=NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P(O)(OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N(R}^{15})\text{C(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)}_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N(R}^{15})\text{S(O)}_2\text{R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)}_2\text{N(R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)N(R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)N(R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N(R}^{15})\text{C(O)N(R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N(R}^{15})\text{C(O)OR}^{16}$, $-\text{N}_3$, $=\text{NOR}^{15}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S(O)R}^{15}$ y $-\text{S(O)}_2\text{R}^{15}$.

2. Un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



donde:

U es $\begin{matrix} \text{ } \\ \text{ } \end{matrix} \text{---C(R}^5\text{)}$ o N:

G es O u S;

V se selecciona del grupo formado por un enlace, O, $-\text{C(O)}$, y $\text{N(R}^{19})$;

R^1 , R^5 y R^7 pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por H, alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-, heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil-, donde cada uno de dichos alquil-, alquenil- y alquinil-, aril-, arilalquil-, alquilaril-, cicloalquil-, cicloalquilalquil-, heteroaril-,

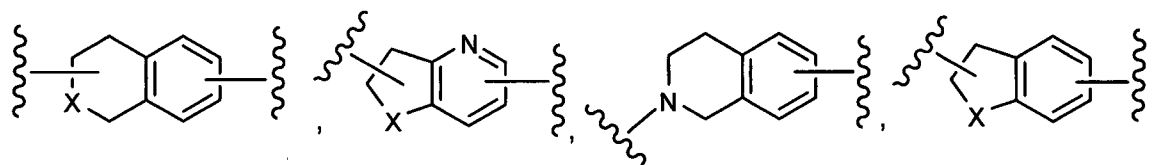
heteroarilalquil-, heterociclil- y heterociclilalquil- puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un resto cicloalquilo C_4-C_8 o heterociclilo de 5-8 miembros, estando cada uno de dichos restos cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir u opcional e independientemente sustituido con 1-5 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por los restos que se muestran más adelante;

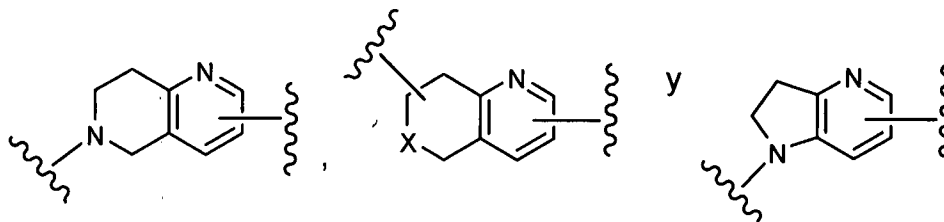
R^{14} se selecciona del grupo formado por H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-CN$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, y $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$;

R^8 se selecciona del grupo formado por H, alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo, cada uno de dichos alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo está sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, hidroxí y alcoxi;

R^{10} se selecciona del grupo formado por un enlace, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo y los restos:



317



donde X es O, NH o S;

donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociclilo y los restos antes mencionados para R^{10} puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxí y alcoxi; y

R^9 se selecciona del grupo formado por alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilalquilo y heterociclilalquilo donde cada uno de dichos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxí y alcoxi.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde U es $\text{C}(\text{R}^5)$.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde U es N.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde G es O.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde G es S.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es H.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es alquilo.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es metilo.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:
 - (a) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclopentilo; o

318

(b) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclopentilo, el cual está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxi y alcoxi; o

(c) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclohexilo; o

(d) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclohexilo, el cual está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxi y alcoxi.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

(a) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(b) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo arilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(c) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo de fenilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(d) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo, y dicho anillo está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo; o

319

(e) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo, y dicho anillo está fusionado con un anillo de fenilo; o

(f) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(g) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo de arilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(h) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo de fenilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(i) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo, y dicho anillo está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo; o

(j) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo, y dicho anillo está fusionado con un anillo de fenilo; o

(k) U es N, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

320

(l) U es N, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo de arilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(m) U es N, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y dicho anillo está fusionado con un anillo de fenilo, y dicho anillo fusionado resultante está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(n) U es N, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo, y dicho anillo está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo; u

(o) U es n, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo (por ej., U es N), y dicho anillo está fusionado con un anillo de fenilo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde:

(a) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(b) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo que está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente.

(c) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C_4-C_8 que está

321

fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(d) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C_4-C_8 que está fusionado con un anillo de arilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(e) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C_4-C_8 que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R_{21} seleccionados independientemente; o

(f) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C_4-C_8 que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho resto de fenilo está sustituido con 1-3 halos independientemente seleccionados; o

(g) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclopentilo que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho resto de fenilo está sustituido con 1-3 F; o

(h) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo tetrahidropiranilo que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho resto fenilo está sustituido con 1-3 F; o

300

(i) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclopentilo que está fusionado con un anillo de fenilo, donde dicho resto fenilo está sustituido con 1 F; o

(j) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de tetrahidropiranilo que está fusionado con un anillo de fenilo, donde dicho resto fenilo está sustituido con 1 F; o

(k) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(l) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo que está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(m) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de cicloalquilo C4–C8 que está fusionado con un anillo arilo o heteroarilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

323

(n) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C4–C8 que está fusionado con un anillo de arilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(o) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C4–C8 que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho anillo fusionado resultante opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente; o

(p) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C4–C8 que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho resto fenilo está sustituido con 1-3 halos independientemente seleccionados; o

(q) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclopentilo que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho resto fenilo está sustituido con 1-3 halos independientemente seleccionados; o

(r) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de tetrahidropiranilo que está fusionado con un anillo de fenilo, dicho resto fenilo está sustituido con 1-3 halos independientemente seleccionados; o

324

(s) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclopentilo que está fusionado con un anillo de fenilo, donde dicho resto fenilo está sustituido con 1 F; o

(t) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes R^{21} seleccionados independientemente, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de tetrahidropiranilo que está fusionado con un anillo de fenilo, donde dicho resto fenilo está sustituido con 1 F; o

(u) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de heterociclilo, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo cicloalquilo C4–C8 que está fusionado con un anillo de fenilo, estando dicho resto fenilo sustituido con 1-3 halos independientemente seleccionados; o

(v) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclopentilo que está fusionado con un anillo de fenilo, estando dicho resto fenilo sustituido con 1-3 halos independientemente seleccionados; o

(w) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de tetrahidropiranilo que está fusionado con un anillo de fenilo, estando dicho resto fenilo sustituido con 1-3 halos independientemente seleccionados; o

(x) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de ciclopentilo que está fusionado con un anillo de fenilo, donde dicho resto fenilo está sustituida con 1 F; o

(y) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo, y R^6 y R^7 están unidos entre sí para formar un anillo de tetrahidropiranilo que está fusionado con un anillo de fenilo, donde dicho resto fenilo está sustituido con 1 F.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

(a) U es N, G es O, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo que incluye el N de U como el nitrógeno de dicho anillo de piperidinilo, el cual está sin sustituir; o

(b) U es N, G es O, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperidinilo que incluye el N de U como el nitrógeno de dicho anillo de piperidinilo, donde dicho anillo de piperidinilo está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxilo y alcoxi; o

(c) U es N, G es O, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de pirrolidinilo que incluye el N de U como el nitrógeno de dicho anillo de pirrolidinilo, el cual está sin sustituir; o

(d) U es N, G es O, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de pirrolidinilo que incluye el N de U como el nitrógeno de dicho anillo de pirrolidinilo, donde dicho anillo de pirrolidinilo está sustituido con 1–3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxilo y alcoxi; o

(e) U es N, G es O, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperazinilo que incluye el N de U como un nitrógeno de dicho anillo de piperazinilo, el cual está sin sustituir; o

(f) U es N, G es O, y R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piperazinilo que incluye el N de U como un nitrógeno de dicho anillo de

326

piperazinilo, donde dicho anillo de piperazinilo está sustituido con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxilo y alcoxi.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

(a) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de morfolinilo el cual está sin sustituir; o

(b) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de morfolinilo, el cual está sustituido con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxilo y alcoxi; o

(c) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piranilo el cual está sin sustituir; o

(d) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de piranilo, el cual está sustituido con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxilo y alcoxi; o

(e) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de pirrolidinilo el cual está sin sustituir; o

(f) R^2 y R^6 están unidos entre sí para formar un anillo de pirrolidinilo, el cual está sustituido con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, hidroxilo y alcoxi.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^7 es arilo.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^7 es un fenilo no sustituido.

32A

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^7 es un fenilo el cual está sustituido con 1–4 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^7 es 4-fluorfenilo.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

(a) R^7 es naftilo no sustituido; o

(b) R^7 es naftilo el cual está sustituido con 1–4 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, hidroxi, alcoxi, arilo y heteroarilo; o

(c) R^7 es bifenilo no sustituido; o

(d) R^7 es bifenilo el cual está sustituido con 1–4 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por grupos halo, alquilo, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquilo})_2$, hidroxi y alcoxi; o

(e) R^7 es 3-(1,1'-bifenil)-ilo; o

(f) R^7 es 4-(1,1'-bifenil)-ilo.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^8 es H.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^8 es alquilo.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^8 es metilo.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{10} es arilo.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{10} es fenilo.

328

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^{10} es heteroarilo.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^9 es heteroarilo no sustituido.

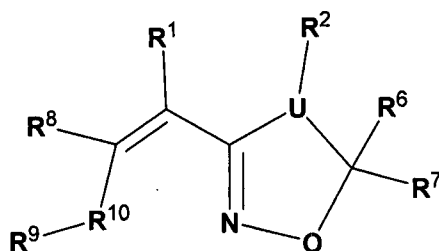
27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^9 es heteroarilo el cual está sustituido con 1-3 sustituyentes los cuales pueden ser iguales o diferentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente del grupo formado por halo, alquilo, CN, NH_2 , $NH(\text{alquilo})$, $N(\text{alquilo})_2$, hidroxilo, alcoxi, alquilo sustituido con halo, y alquilo sustituido con $-OR^{15}$.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^9 es imidazol-1-ilo.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^9 es 4-metil-imidazol-1-ilo.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^9 es 5-cloro-4-metil-imidazol-1-ilo.

31. Un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



donde U es C(H) o (C(alquilo));

R^1 es H;

R^2 y R^6 están conectados para formar un anillo de cicloalquilo de 4-7 miembros;

R^7 es fenilo;

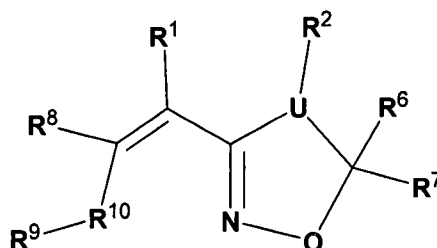
329

R^8 es H;

R^{10} es fenilo sustituido con alcoxi; y

R^9 es 4-metil-imidazol-1-ilo.

32. Un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



donde U es CH, C(alquilo) o N;

R^1 es H;

R^2 y R^6 están conectados para formar un anillo de heterociclilo de 5-7 miembros;

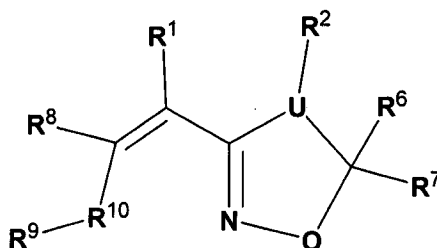
R^7 es fenilo;

R^8 es H;

R^{10} es fenilo sustituido con alcoxi; y

R^9 es 4-metil-imidazol-1-ilo.

33. Un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



donde U es CH, C(alquilo) o N;

R^1 es H;

R⁹ es imidazol-1-ilo.

R⁹ es 5-cloro-4-metil-imidazol-1-ilo.

*C1=CC(=C(C=C1)C(=O)N2C(=O)C(C(=O)N2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5

donde U es CH, C(alquilo) o N;

331

R^1 es H;

R^2 y R^6 están conectados para formar un anillo de piperidinilo;

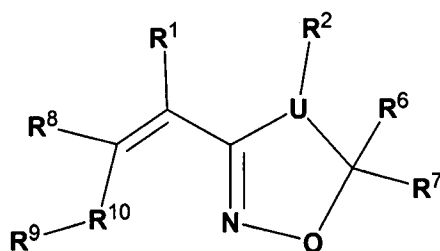
R^7 es fenilo;

R^8 es H;

R^{10} es fenilo; y

R^9 es imidazol-1-ilo.

36. Un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



donde U es CH, C(alquilo) o N;

R^1 es H;

R^7 es H;

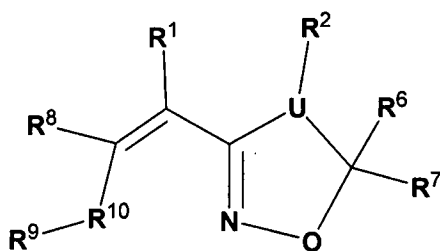
R^2 y R^6 están conectados para formar un anillo de piperazinilo;

R^8 es H;

R^{10} es fenilo sustituido con alcoxi; y

R^9 es imidazol-1-ilo.

37. Un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



332

donde U es CH, C(alquilo) o N;

R¹ es H;

R⁷ es (alcoxi)aril-alquil-;

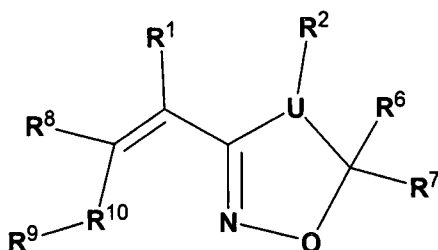
R² y R⁶ están conectados para formar un anillo de piperidinilo;

R⁸ es H;

R¹⁰ es arilo(sustituido con alcoxi); y

R⁹ es imidazol-1-ilo.

38. Un compuesto, o las sales, solvatos, ésteres o prodrogas aceptables para uso farmacéutico de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula:



donde U es CH, C(alquilo) o N;

R¹ es H;

R² y R⁶ están conectados para formar un anillo de piperazinilo;

R⁷ es fenilo sustituido con halo;

R⁸ es H;

R¹⁰ es arilo(sustituido con alcoxi); y

R⁹ es imidazol-1-ilo.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo formado por los compuestos de las Fórmulas 1A a 40A, o una sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo formado por los compuestos de las Fórmulas 1A a 40A.

33

41. Un compuesto seleccionado del grupo formado por los compuestos de las Fórmulas: 1 a 7 y 9 a 22, o una sal, solvato, éster o prodroga aceptable para uso farmacéutico del mismo.

42. Un compuesto seleccionado del grupo formado por los compuestos de las Fórmulas: 1 a 7 y 9 a 22.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42 donde dicho compuesto es una sal aceptable para uso farmacéutico del compuesto de acuerdo con la reivindicación 42.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42 donde dicho compuesto es un solvato del compuesto de acuerdo con la reivindicación 42.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42 donde dicho compuesto es un éster del compuesto de acuerdo con la reivindicación 42.

46. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

47. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 42, y un portador aceptable para uso farmacéutico.

48. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, y un portador aceptable para uso farmacéutico, y una cantidad eficaz de una o más drogas activas para uso farmacéutico seleccionadas del grupo formado por: (a) drogas útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, (b) drogas útiles para inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico, (c) drogas útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas, y (d) drogas útiles para inhibir gamma-secretasa.

334

49. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 42, y un portador aceptable para uso farmacéutico, y una cantidad eficaz de una o más drogas activas para uso farmacéutico diferentes seleccionadas del grupo formado por: (a) drogas útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, (b) drogas útiles para inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico, (c) drogas útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas, y (d) drogas útiles para inhibir gamma-secretasa.

50. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, y un portador aceptable para uso farmacéutico, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de BACE.

51. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 42, y un portador aceptable para uso farmacéutico, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de BACE.

52. Una composición farmacéutica:

(1) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, o su sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico, y por lo menos un portador aceptable para uso farmacéutico, o

(2) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, o su sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico, y por lo menos un portador aceptable para uso farmacéutico, y una cantidad eficaz de una o más drogas activas para uso farmacéutico diferentes seleccionadas del grupo formado por: (a) drogas útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, (b) drogas útiles para inhibir la deposición de proteína amiloide (por ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido

33

neurológico, (c) drogas útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas, y (d) drogas útiles para inhibir gamma-secretasa, o

(3) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, o su sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico, y por lo menos un portador aceptable para uso farmacéutico, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de BACE,

(4) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, o su sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico, y por lo menos un portador aceptable para uso farmacéutico, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de colinesterasa, o

(5) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, y por lo menos un portador aceptable para uso farmacéutico, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de colinesterasa, o

(6) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, o su sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico, y por lo menos un portador aceptable para uso farmacéutico, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de BACE, agonistas muscarínicos, inhibidores de colinesterasa; inhibidores de gamma secretasa; moduladores de gamma secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroideos; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos anti-amiloides; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínica; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona del 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

336

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 eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, y por lo menos un portador aceptable para uso farmacéutico, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de BACE, antagonistas muscarínicos, inhibidores de colinesterasa; inhibidores de gamma secretasa; moduladores de gamma secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroideos; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos anti-amiloides; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínica; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona del 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 eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, o su sal, solvato o éster aceptable para uso farmacéutico, y por lo menos un portador aceptable para uso farmacéutico, y una cantidad eficaz de clorhidrato de donepezilo, o

(9) que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de la reivindicación 1, y por lo menos un portador aceptable para uso farmacéutico, y una cantidad eficaz de clorhidrato de donepezilo.

53. Un método para modular gamma-secretasa que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la reivindicación 1 a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

33A

54. Un método para tratar una o más enfermedades neurodegenerativas, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita tratamiento.

55. Un método para inhibir la deposición de proteína amiloide en, sobre o alrededor de tejido neurológico, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita tratamiento.

56. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita tratamiento.

57. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 42 a un paciente que necesita tratamiento.

58. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 a un paciente que necesita tratamiento.

59. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 42 a un paciente que necesita tratamiento.

60. Un método para (a) modular la gamma-secretasa, (b) tratar una o más enfermedades neurodegenerativas, (c) inhibir la deposición de proteína amiloide en, sobre o alrededor de tejido neurológico, o (d) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar:

(1) una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, y

(2) una cantidad eficaz de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos diferentes seleccionados del grupo formado por: inhibidores de BACE, antagonistas muscarínicos, inhibidores de colinesterasa; inhibidores de gamma

338

secretasa; moduladores de gamma secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroideos; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos anti-amiloides; vitamina E; agonistas del receptor de acetilcolina nicotínica; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona del 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.

61. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, y una cantidad eficaz de uno o más compuestos seleccionados del grupo formado por inhibidores de anticuerpos de A β , inhibidores de gamma secretasa e inhibidores de beta secretasa, a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

62. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, y una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de BACE, a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

63. Un método para:

(1) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de colinesterasa, a un paciente que necesita tratamiento, o

(2) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en

339

combinación con una cantidad eficaz de clorhidrato de donepezilo, a un paciente que necesita tratamiento, o

(3) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de colinesterasa, a un paciente que necesita tratamiento, o

(4) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de clorhidrato de donepezilo, a un paciente que necesita tratamiento, o

(5) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de rivastigmina, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(6) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de tacrina, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(7) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de quinasa de Tau, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(8) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más Inhibidores de quinasa de Tau seleccionados del grupo formado por: inhibidores de GSK3beta, inhibidores de cdk5, inhibidores de ERK, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

340

(9) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de una vacuna anti-Abeta, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(10) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más ligandos de APP, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(11) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes que regulan ascendentemente la enzima degradadora de insulina y/o neprilisina, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(12) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes reductores del colesterol, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(13) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes reductores de colesterol seleccionados del grupo formado por: Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Mevastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina, y Ezetimibe, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(14) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más fibratos, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(15) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más fibratos seleccionados del grupo formado por, clofibrato, Clofibride, Etofibrato, Clofibrato de Aluminio, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(16) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agonistas de LXR, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(17) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más mímicos de LRP, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(18) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más antagonistas del receptor 5-HT₆, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(19) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agonistas del receptor nicotínico, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(20) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más antagonistas del receptor H₃, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(21) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en

342

combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de histona desacetilasa, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(22) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de hsp90, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(23) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agonistas del receptor muscarínico m1, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(24) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más antagonistas del receptor 5-HT6, mGluR1 o mGluR5, moduladores o agonistas alostéricos positivos, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(25) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más antagonistas de mGluR2/3, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(26) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes antiinflamatorios que pueden reducir la neuroinflamación, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(27) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más antagonistas del receptor EP2 de prostaglandina, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(28) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de PAI-1, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(29) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más agentes que pueden inducir el flujo de Abeta, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(30) tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de gelsolina, a un paciente que necesita de dicho tratamiento, o

(31) tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita tratamiento, o

(32) tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 a un paciente que necesita tratamiento, o

(33) tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de colinesterasa, a un paciente que necesita tratamiento,

(34) tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de clorhidrato de donepezilo, a un paciente que necesita tratamiento, o

344

(35) tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de colinesterasa, a un paciente que necesita tratamiento.

(37) tratar el síndrome de Down, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, en combinación con una cantidad eficaz de clorhidrato de donepezilo, a un paciente que necesita tratamiento, o

(38) tratar el deterioro cognitivo leve, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita tratamiento, o

(39) tratar el glaucoma, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita tratamiento, o

(40) tratar la angiopatía amiloide cerebral, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita tratamiento, o

(41) tratar el accidente cerebrovascular, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita tratamiento, o

(42) tratar la demencia, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita tratamiento, o

(43) tratar la microgliosis, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita tratamiento, o

34/5

(44) tratar la inflamación cerebral, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita tratamiento, o

(45) tratar la pérdida de la función olfativa, que comprende administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a un paciente que necesita tratamiento.

64. Un kit que comprende, en recipientes separados, en un único recipiente, composiciones farmacéuticas para utilizar en combinación, donde un recipiente comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 en un portador aceptable para uso farmacéutico, y otro recipiente comprende una cantidad eficaz de otro ingrediente farmacéuticamente activo, las cantidades combinadas del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y el otro ingrediente farmacéuticamente activo son eficaces para: (a) tratar la enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de proteína amiloide en, sobre o alrededor de tejido neurológico, o (c) tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) modular la actividad de gamma-secretasa.

p. de: SCHERING CORPORATION

346

RESUMEN DE LA INVENCION

En sus muchas realizaciones, la presente invención provee una clase novedosa de compuestos heterocíclicos como moduladores de gamma secretasa, métodos para preparar ese tipo de compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de ese tipo, métodos para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de ese tipo, y métodos de tratamiento, prevención, inhibición o mejora de una o más enfermedades asociadas con el sistema nervioso central que utilizan dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 December 2008 (18.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/153792 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/5365 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01) A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

Hemlock Circle, Warren, New Jersey 07059 (US). ZHU, Xiaohong [CN/US]; 8 Doreen Court, Edison, New Jersey 08820 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2008/006733

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

(22) International Filing Date: 28 May 2008 (28.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/941,396 1 June 2007 (01.06.2007) 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.

(71) Applicant (for all designated States except US): SCHERING CORPORATION [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (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, Gioconda [US/US]; 180 Summit Avenue, Apt. G2, Summit, New Jersey 07901 (US). XU, Ruo [US/US]; 66 Dogwood Lane, Watchung, New Jersey 07069 (US). HUANG, Xianhai [CN/US]; 16

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

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

WO 2008/153792 A2

(54) Title: GAMMA SECRETASE MODULATORS

(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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/006733

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/10 C07D498/04 A61K31/4355 A61K31/5365 A61K31/421
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

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, 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.
A	WO 92/17475 A (PFIZER [US]) 15 October 1992 (1992-10-15) claims 1,8,11; examples 24,25,36	1,46-64
A	US 2007/117798 A1 (KIMURA TEIJI [JP] ET AL) 24 May 2007 (2007-05-24) cited in the application claims 1,18-20	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 February 2009

Date of mailing of the international search report

17/02/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beyss-Kahana, Ellen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/006733

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9217475	A	15-10-1992	AU 658194 B2	06-04-1995
			AU 1878292 A	02-11-1992
			AU 674477 B2	19-12-1996
			AU 2178895 A	07-09-1995
			BR 9205811 A	28-06-1994
			CA 2107105 A1	29-09-1992
			CN 1065267 A	14-10-1992
			CZ 9203958 A3	13-04-1994
			CZ 289756 B6	17-04-2002
			DE 69232907 D1	27-02-2003
			DE 69232907 T2	15-05-2003
			DK 646115 T3	22-04-2003
			EG 20281 A	30-07-1998
			EP 0646115 A1	05-04-1995
			FI 934223 A	27-09-1993
			HU 68357 A2	28-06-1995
			IE 920980 A1	07-10-1992
			IL 101327 A	15-06-1998
			JP 3051076 B2	12-06-2000
			JP 10158264 A	16-06-1998
			JP 2000154185 A	06-06-2000
			JP 2659107 B2	30-09-1997
			JP 6500794 T	27-01-1994
			MX 9201419 A1	01-10-1992
			NO 933445 A	27-09-1993
			NZ 242151 A	26-10-1994
			PL 170567 B1	31-01-1997
			PL 171915 B1	30-06-1997
			PL 171914 B1	30-06-1997
			PT 100300 A	31-08-1993
			RU 2119920 C1	10-10-1998
			SG 49055 A1	18-05-1998
			ZA 9202239 A	27-09-1993
US 2007117798	A1	24-05-2007	AR 058198 A1	23-01-2008
			AU 2006317457 A1	31-05-2007
			CA 2629745 A1	31-05-2007
			EP 1953154 A1	06-08-2008
			WO 2007060810 A1	31-05-2007
			KR 20080069221 A	25-07-2008



No. 09-137088- -00000-0000

Fecha: 2009-12-01 16:38:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 349

rcio

IA

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- ◆ Descripción de la invención [☒]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [☐]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☐]
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [☐]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [☐]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☐]
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado [☐]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

Eduar Navarro

Firma Responsable

Fecha 01-12-2009

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



Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

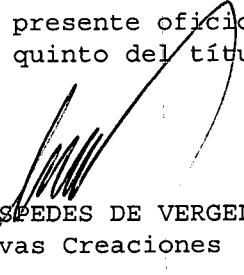
REFERENCIA	Radicación No.	9 137088
	Solicitud internacional	PCT/US2008/006733
	Fecha inicio fase nacional	01/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1297

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, 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 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 05 FEB. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	9 137088
	Solicitud internacional	PCT/US2008/006733
	Fecha inicio fase nacional	01/01/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1298

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 título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 05 FEB. 2010
adpall