PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-134211- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:32:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 243

DELEGATURA DE PROP

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

10-134211

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: COMPUESTOS DE 2-IMIDO-3-METIL PIRROLO PIRIMIDINONA FENILO-SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES BACE-1

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 28 de Octubre de 2010

P2010/000141

22-11-2010

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOU

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-134211- -00000-0000
Fecha: 2010-10-28 17:32:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 243

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2010/000141**

SOLICITUD DE:

(1)

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

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: SCHERING CORPORATION
Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033
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: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

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

INVENTOR (ES) (72)

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

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/041202 Fecha Abril 21, 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/131975 Fecha Octubre 29, 2009

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS DE 2-IMIDO-3- METIL PIRROLO PIRIMIDINONA FENILO-SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES BACE-1, COMPOSICIONES Y SU USO**

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61P 25/28, A61K 31/519

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

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Abril 22, 2008	61/047.006

(9) **Comprobante de pago No.** 10-86,952 **Fecha** Octubre 14, 2010

ANEXOS

2

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-034.058
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2009/041202

1. Andrew W. STAMFORD,
27 Overlook Road,
Chatham Township, NJ 07928
Estados unidos
Nacionalidad: Australiana

2. Zhaoning ZHU,
6 Cypress Court, Plainsboro,
NJ 08536
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

3. Mihirbaran MANDAL,
181 Spruce Mill Lane #181,
Scotch Plains, NJ 07076
Estados Unidos
Nacionalidad: India

4. Yusheng WU,
235 Eats 40th Street, Apt. 20c,
New York, NY 10016
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

5. Jared N. CUMMING,
417 Center Street,
Garwood, NJ 07027
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

6. Xiaoxiang LIU,
551 Cleveland Avenue,
River Vale, NJ 07675
Estados Unidos
Nacionalidad: China

7. Guoqing LI,
19 Waters Lane,
Belle Mead, NJ 08502
Estados Unidos
Nacionalidad: China

8. Ulrich ISERLOH,
1110 Park Avenue,
Apt. 21, Hoboken, NJ 07030
Estados Unidos
Nacionalidad: Alemania

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176[illegible]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 86,952
FECHA : OCTUBRE 14 DE 2010

No. 10-134211- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:32:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 243

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	396443460	14/10/2010	1,776,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

SCHERING CORPORATION

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

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

PODER DE REPRESENTACIÓN

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

CERTIFICADO NOTARIAL

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

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

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

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

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

6

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

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

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

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

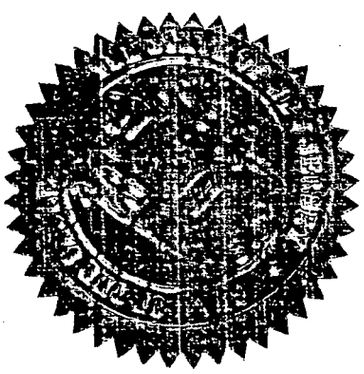
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003

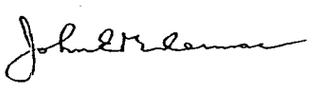
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A180345

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE





OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

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

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

Poder

El suscrito,

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

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

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

Date/Fecha: **August 7, 2003**

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

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

4

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 GreenwoodNDrive, 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.SA.. 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):

NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

BLIC (Signature):

Marguerite LaCorte

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
29 October 2009 (29.10.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/131975 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/041202

(22) International Filing Date:
21 April 2009 (21.04.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/047,006 22 April 2008 (22.04.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **STAMFORD, Andrew, W.** [AU/US]; 27 Overlook Road, Chatham Township, NJ 07928 (US). **ZHU, Zhaoning** [US/US]; 6 Cypress Court, Plainsboro, NJ 08536 (US). **MANDAL, Mihirbaran** [IN/US]; 181 Spruce Mill Lane #181, Scotch Plains, NJ 07076 (US). **WU, Yusheng** [US/US]; 235 East 40th Street, Apt. 20c, New York, NY 10016 (US). **CUMMING, Jared, N.** [US/US]; 417 Center Street, Garwood, NJ 07027 (US). **LIU, Xiaoxiang** [CN/US]; 551 Cleveland Avenue, River Vale, NJ 07675 (US). **LI, Guoqing** [CN/US]; 19 Waters Lane, Belle Mead, NJ 08502 (US). **ISERLOH, Ulrich** [DE/US]; 1110 Park Avenue, Apt. 21, Hoboken, NJ 07030 (US).

(74) Agent: **MACMILLAN, Keith, D.**; SCHERING CORPORATION, 2000 Galloping Hill Road, Patent Dept. K-6-1 1990, Kenilworth, NJ 07033 (US).

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

Declarations under Rule 4.17:

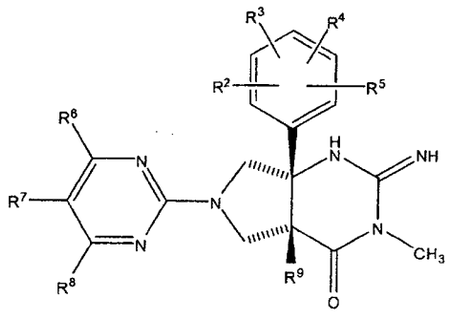
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2009/131975 A1

(54) Title: PHENYL-SUBSTITUTED 2-IMINO-3-METHYL PYRROLO PYRIMIDINONE COMPOUNDS AS BACE-1 INHIBITORS, COMPOSITIONS, AND THEIR USE



(II)

(57) Abstract: In its many embodiments, the present invention provides provides certain 2-imino-3-methyl pyrrolo pyrimidone compounds, including compounds Formula (II): and include tautomers, steroisomers, or pharmaceutically acceptable salts or solvates of said compounds, stereoisomers, or said tautomers, wherein R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, and R^9 are each selected independently and as defined herein. Pharmaceutical compositions comprising one or more such compounds, and methods for their preparation and use in treating pathologies associated with amyloid beta (Aβ) protein, including Alzheimer's Disease, are also disclosed.

PHENYL-SUBSTITUTED 2-IMINO-3-METHYL PYRROLO PYRIMIDINONE COMPOUNDS AS BACE-1 INHIBITORS, COMPOSITIONS, AND THEIR USE

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATION

This application claims priority to provisional application U.S. Serial No. 61/047,006, filed April 22, 2008, incorporated by reference.

FIELD OF THE INVENTION

This invention provides certain novel 2-imino-3-methyl pyrrolo pyrimidinone compounds and compositions comprising these compounds. The compounds and compositions of the invention are useful as BACE-1 inhibitors and for the treatment and prevention of various pathologies related to β-amyloid ("Aβ") production.

BACKGROUND

Amyloid beta peptide ("Aβ") is a primary component of β amyloid fibrils and plaques, which are regarded as a causative feature in an increasing number of pathologies. Examples of such pathologies include, but are not limited to, Alzheimer's Disease, Down's syndrome, Parkinson's disease, memory loss (including memory loss associated with Alzheimer's disease and Parkinson's disease), attention deficit symptoms (including attention deficit symptoms associated with Alzheimer's disease ("AD"), Parkinson's disease, and Down's syndrome), dementia (including pre-senile dementia, senile dementia, dementia associated with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Down's syndrome), progressive supranuclear palsy, cortical basal degeneration, neurodegeneration, olfactory impairment (including olfactory impairment associated with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Down's syndrome), β-amyloid angiopathy (including cerebral amyloid angiopathy), hereditary cerebral hemorrhage, mild cognitive impairment ("MCI"), glaucoma, amyloidosis, type II diabetes, hemodialysis (β_2 microglobulins and complications arising therefrom), neurodegenerative diseases such as scrapie, bovine spongiform encephalitis, and Creutzfeld-Jakob disease and the like.

Aβ peptides are short peptides which are made from the abnormal proteolytic break-down of the transmembrane protein called amyloid precursor protein ("APP").

Aβ peptides are made from the cleavage of APP by β-secretase activity at the position corresponding to the N-terminus of Aβ, and by □-secretase activity at the position corresponding to the C-terminus of Aβ. (APP is also cleaved by □-secretase activity, resulting in the secreted, non-amyloidogenic fragment known as soluble APPα.) Beta site APP Cleaving Enzyme ("BACE-1") is regarded as the primary aspartyl protease responsible for the production of abnormal Aβ by β-secretase activity. The inhibition of BACE-1 has been shown to inhibit the production of Aβ.

Alzheimer's disease ("AD") is estimated to afflict more than 20 million people worldwide and is believed to be the most common cause of dementia. AD is a disease characterized by degeneration and loss of neurons and also by the formation of senile plaques and neurofibrillary tangles. Presently, treatment of Alzheimer's disease is limited to the treatment of its symptoms rather than the underlying causes. Symptom-improving agents approved for this purpose include, for example, N-methyl-D-aspartate receptor antagonists such as memantine (Namenda®, Forrest Pharmaceuticals, Inc.), cholinesterase inhibitors such as donepezil (Aricept®, Pfizer), rivastigmine (Exelon®, Novartis), galantamine (Razadyne Reminyl®), and tacrine (Cognex®).

In AD, Aβ peptides, abnormally formed through β-sectretase and □secretase activity, can form tertiary structures that aggregate to form amyloid fibrils. Aβ peptides have also been shown to form Aβ oligomers (sometimes referred to as "Abeta aggretates" or "Abeta oligomers"). Aβ oligomers are small multimeric structures composed of 2 to 12 Aβ peptides that are structurally distinct from Aβ fibrils. Amyloid fibrils can deposit outside neurons in dense formations known as senile plaques, neuritic plaques, or diffuse plaques in regions of the brain important to memory and cognition. Aβ oligomers are cytotoxic when injected in the brains of rats or in cell culture. This Aβ plaque formation and deposition and/or Aβ oligomer formation, and the resultant neuronal death and cognitive impairment, are among the hallmarks of AD pathophysiology. Other hallmarks of AD pathophysiology include intracellular neurofibrillary tangles comprised of abnormally phosphorylated tau protein, and neuroinflammation.

Evidence suggests that Aβ and Aβ fibrils and plaque play a causal role in AD pathophysiology. (See Ohno et al., *Neurobiology of Disease,* No. 26 (2007), 134-145.) Mutations in the genes for APP and presenilins ½ (PS1/2) are known to cause familial AD and an increase in the production of the 42-amino acid form of Aβ is regarded as causative. Aβ has been shown to be neurotoxic in culture and *in vivo.* For example, when injected into the brains of aged primates, fibrillar Aβ causes neuron cell death around the injection site. Other direct and circumstantial evidence of the role of Aβ in Alzheimer etiology has also been published.

BACE-1 has become an accepted therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease. For example, McConlogue et al., *J. Bio. Chem.*, vol. 282, No. 36 (Sept. 2007), have shown that partial reductions of BACE-1 enzyme activity and concomitant reductions of Aβ levels lead to a dramatic inhibition of Aβ-driven AD-like pathology (while minimizing side effects of full inhibition), making β-secretase a target for therapeutic intervention in AD. Ohno et al. *Neurobiology of Disease,* No. 26 (2007), 134-145, report that genetic deletion of BACE-1 in 5XFAD mice abrogates Aβ generation, blocks amyloid deposition, prevents neuron loss found in the cerebral cortex and subiculum (brain regions manifesting the most severe amyloidosis in 5XFAD mice), and rescues memory deficits in 5XFAD mice. The group also reports that Aβ is ultimately responsible for neuron death in AD and conclude that BACE-1 inhibition has been validated as an approach for the treatment of AD. Roberds et al., *Human Mol. Genetics,* 2001, Vol. 10, No. 12, 1317-1324, established that inhibition or loss of β-secretase activity produces no profound phenotypic defects while inducing a concomitant reduction in β-amyloid peptide. Luo et al., *Nature Neuroscience*, vol. 4, no. 3, March 2001, report that mice deficient in BACE-1 have normal phenotype and abolished β-amyloid generation.

BACE-1 has also been identified or implicated as a therapeutic target for a number of other diverse pathologies in which Aβ or Aβ fragments have been identified to play a causative role. One such example is in the treatment of AD-type symptoms of patients with Down's syndrome. The gene encoding APP is found on chromosome 21, which is also the chromosome found as an extra copy in Down's syndrome. Down's syndrome patients tend to acquire AD at an early age, with almost

all those over 40 years of age showing Alzheimer's-type pathology. This is thought to be due to the extra copy of the APP gene found in these patients, which leads to overexpression of APP and therefore to increased levels of Aβ causing the prevalence of AD seen in this population. Furthermore, Down's patients who have a duplication of a small region of chromosome 21 that does not include the APP gene do not develop AD pathology. Thus, it is thought that inhibitors of BACE-1 could be useful in reducing Alzheimer's type pathology in Down's syndrome patients.

Another example is in the treatment of glaucoma (Guo et al., *PNAS*, vol. 104, no. 33, August 14, 2007). Glaucoma is a retinal disease of the eye and a major cause of irreversible blindness worldwide. Guo et al. report that Aβ colocalizes with apoptotic retinal ganglion cells (RGCs) in experimental glaucoma and induces significant RGC cell loss *in vivo* in a dose- and time-dependent manner. The group report having demonstrated that targeting different components of the Aβ formation and aggregation pathway, including inhibition of β-secretase alone and together with other approaches, can effectively reduce glaucomatous RGC apoptosis *in vivo*. Thus, the reduction of Aβ production by the inhibition of BACE-1 could be useful, alone or in combination with other approaches, for the treatment of glaucoma.

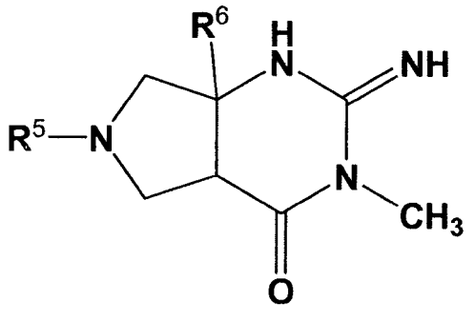
Another example is in the treatment of olfactory impairment. Getchell et al., *Neurobiology of Aging,* 24 (2003), 663-673, have observed that the olfactory epithelium, a neuroepithelium that lines the posterior-dorsal region of the nasal cavity, exhibits many of the same pathological changes found in the brains of AD patients, including deposits of Aβ, the presence of hyperphosphorylated tau protein, and dystrophic neurites among others. Other evidence in this connection has been reported by Bacon AW, et al., *Ann NY Acad Sci* 2002; 855:723–31; Crino PB, Martin JA, Hill WD, et al., *Ann Otol Rhinol Laryngol,* 1995;104:655–61; Davies DC, et al., *Neurobiol Aging,* 1993;14:353–7; Devanand DP, et al., *Am J Psychiatr,* 2000;157:1399–405; and Doty RL, et al., *Brain Res Bull,* 1987;18:597–600. It is reasonable to suggest that addressing such changes by reduction of Aβ by inhibition of BACE-1 could help to restore olfactory sensitivity in patients with AD.

Other diverse pathologies characterized by the inappropriate formation and deposition of Aβ or fragments thereof, and/or by the presence of amyloid fibrils,

include neurodegenerative diseases such as scrapie, bovine spongiform encephalitis, Creutzfeld-Jakob disease and the like, type II diabetes (which is characterized by the localized accumulation of cytotoxic amyloid fibrils in the insulin producing cells of the pancreas), and amyloid angiopathy In this regard reference can be made to the patent literature. For example, Kong et al., US2008/0015180, disclose methods and compositions for treating amyloidosis with agents that inhibit Aβ peptide formation. Still other diverse pathologies characterized by the inappropriate formation and deposition of Aβ or fragments thereof, and/or by the presence of amyloid fibrils, and/or for which inhibitor(s) of BACE-1 is expected to be of therapeutic value are discussed further hereinbelow.

The therapeutic potential of inhibiting the deposition of Aβ has motivated many groups to characterize BACE-1 and to identify BACE-1 and other secretase enzyme inhibitors. Examples from the patent literature are growing and include WO2006009653, WO2007005404, WO2007005366, WO2007038271, WO2007016012, US2005/0282826, US2007072925, WO2007149033, WO2007145568, WO2007145569, WO2007145570,WO2007145571, WO2007114771, US20070299087, WO2005/016876, WO2005/014540, WO2005/058311, WO2006/065277, WO2006/014762, WO2006/014944, WO2006/138195, WO2006/138264, WO2006/138192, WO2006/138217, WO2007/050721, WO2007/053506, and WO2007/146225.

WO2006/138264, (Zhu et al.) disclose certain aspartyl protease inhibitors, pharmaceutical compositions comprising said compounds, and their use in the treatment of cardiovascular disease, cognitive and neurodegenerative diseases, and their use as inhibitors of the Human Immunosufficiency Virus, plasmepsins, cathepsin D, and protozoal enzymes. The compounds disclosed in Zhu et al. include compounds of the formula:

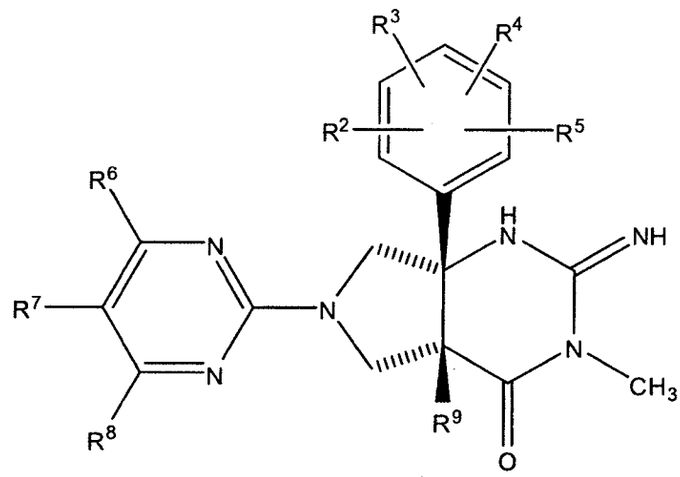


wherein R^5 and R^6 are as defined therein. All of the exemplified compounds in WO'264 contain a thiophenyl or a substituted thiophenyl group at the position corresponding to R^6.

SUMMARY OF THE INVENTION

In one embodiment, the present invention provides certain 2-imino-3-methyl pyrrolo pyrimidone compounds (collectively or individually referred to herein as "compound(s) of the invention"), as described herein.

In one embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II):



(II)

and include tautomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts and solvates of said compounds and said tautomers, wherein R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, and R^9 are each selected independently and wherein:

R^2 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, and cyano;

R^3 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^4 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^5 is selected from hydrogen, fluorine, and chlorine;

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine;

R^8 is selected from; lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and -O-alkyl-cycloalkyl; and

R^9 is selected from hydrogen and lower alkyl.

In other embodiments, the invention provides compositions, including pharmaceutical compositions, comprising one or more compounds of the invention (e.g., one compound of the invention), or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound(s) and/or said tautomer(s), optionally together with one or more additional therapeutic agents, optionally in an acceptable (e.g., pharmaceutically acceptable) carrier or diluent.

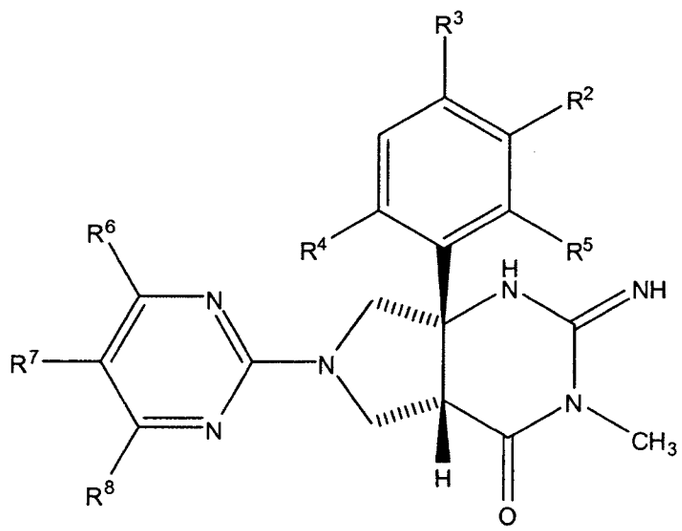
In other embodiments, the invention provides various methods of treating, preventing, ameliorating, and/or delaying the onset of an amyloid β pathology (Aβ pathology) and/or a symptom or symptoms thereof, comprising administering a composition comprising an effective amount of one or more compounds of the invention, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound(s) and/or said tautomer(s), to a patient in need thereof. Such methods optionally additionally comprise administering an effective amount of one or more additional therapeutic agents suitable for treating the patient being treated.

These and other embodiments of the invention, which are described in detail below or will become readily apparent to those of ordinary skill in the art, are included within the scope of the invention.

DETAILED DESCRIPTION:

In one embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II) as described above.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A):



(II-A)

and include tautomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts and solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each selected independently and wherein:

R^2 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^3 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^4 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^5 is selected from hydrogen, fluorine, and chlorine;

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from; lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and -O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, the present invention encompasses a stereoisomer or racemic mixture of a compound of the invention, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer. It shall be appreciated that, while the present invention encompasses all stereoisomers and racemic mixtures of the compounds of the invention, the stereoconfiguration shown in the structural formulas and in the examples are preferred stereoisomers.

In another embodiment, the present invention encompasses deuterates of the compounds of the invention, or tautomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said deuterated compound or tautomer of the invention. Specific, non-limiting examples of deuterated compounds of the invention are as described and exemplified herein and include, deuterated compounds of Formulas (II^d), ($II\text{-}AA^{d1}$), and ($II\text{-}AA^{d2}$), and the deuterated compounds of examples 44 and 45, below. Those of ordinary skill in the art will readily appreciate that, in addition to the non-limiting examples shown, other available hydrogen atoms may be deuterated in a similar manner as described hereinbelow. Such deuterated compounds are also to be considered as being among the compounds of the invention.

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine;

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

and R^2, R^3, R^4, and R^5 are each as defined in Formula (II).

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine;

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl;

and R^2, R^3, R^4, and R^5 are each as defined in Formula (II).

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine;

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl;

and R^2, R^3, R^4, and R^5 are each as defined in Formula (II).

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine;

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy;

and R^2, R^3, R^4, and R^5 are each as defined in Formula (II).

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine;

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy;

and R^2, R^3, R^4, and R^5 are each as defined in Formula (II).

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine;

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy;

and R^2, R^3, R^4, and R^5 are each as defined in Formula (II).

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine;

R^8 is methyl;

and R^2, R^3, R^4, and R^5 are each as defined in Formula (II).

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine;

R^8 is ethyl;

and R^2, R^3, R^4, and R^5 are each as defined in Formula (II).

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine;

R^8 is cyclopropyl;

and R^2, R^3, R^4, and R^5 are each as defined in Formula (II).

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine;

R^8 is methoxy;

and R^2, R^3, R^4, and R^5 are each as defined in Formula (II).

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, and methoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy and cyclopropyl.

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is methyl;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methoxy.

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

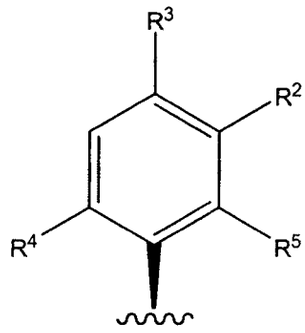
R^8 is cyclopropyl.

In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

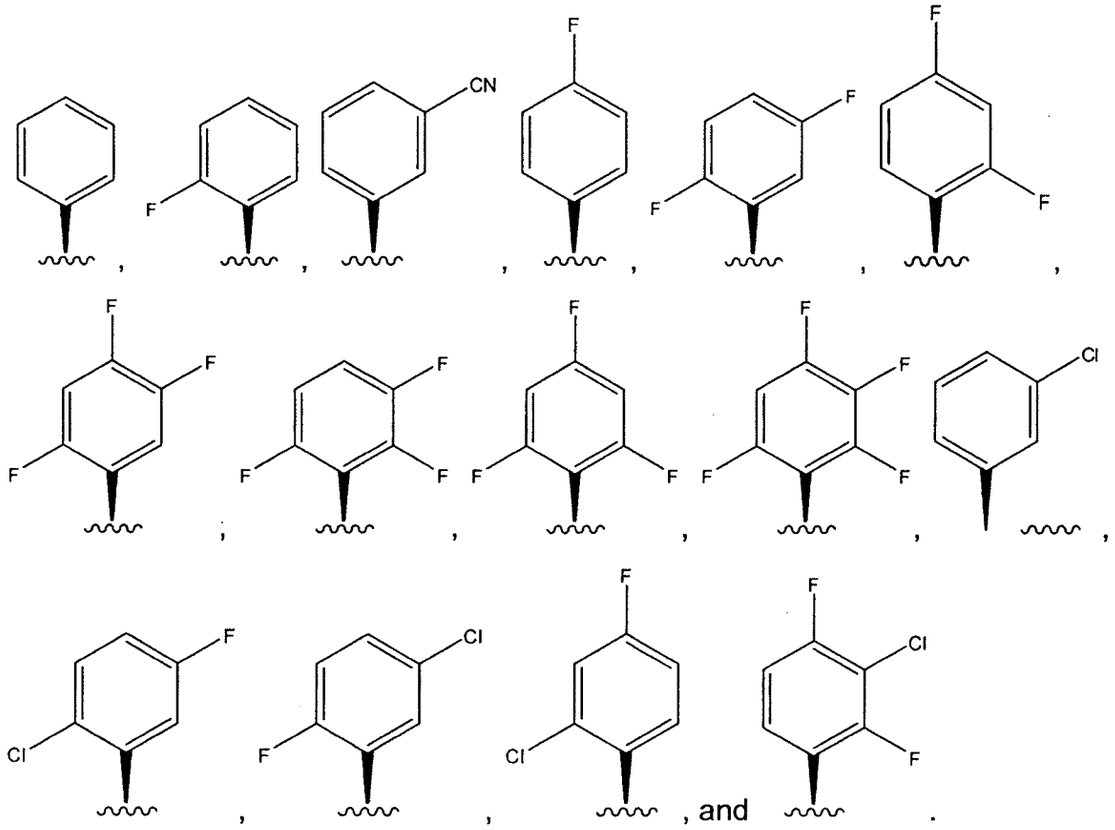
R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

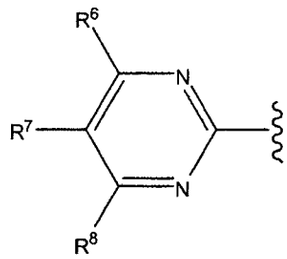
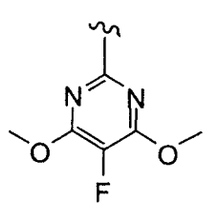
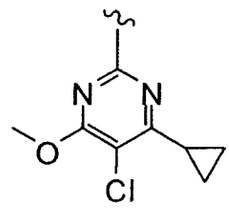
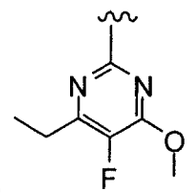
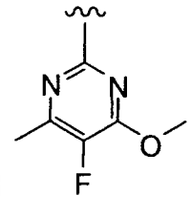
R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl;



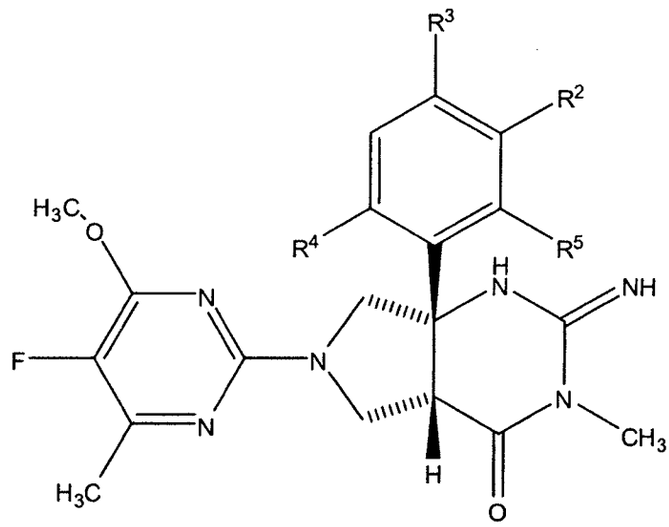
and the moiety shown in Formula (II-A) is selected from:



In another embodiment, in each of Formulas (II) and (II-A), each variable is selected independently of the others and:

the moiety  shown in Formula (II-A) is selected from the group consisting of  ,  ,  , and  .

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-AA):



(II-AA),

and include tautomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said tautomers, wherein:

R^2 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

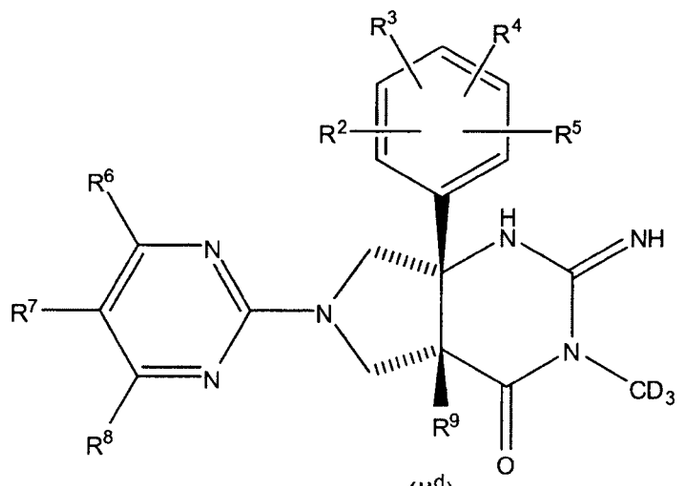
R^3 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^4 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano; and

R^5 is selected from hydrogen, fluorine, and chlorine.

As noted above, one or more available hydrogen atoms in the compounds of the invention may be replaced by deuterium. The resulting compound is refered to herein as a "deuterated" compound of the invention or, alternatively, as "deuterate(s)" of compounds of the invention. The compounds of the invention may be deuterated in a manner known to those of ordinary skill in the art, e.g., as described below.

Thus, in one embodiment, deuterated compounds of the invention have the structural Formula (II^d):



(II^d)

and include tautomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts and solvates of said deuterated compounds and said tautomers, wherein R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, and R^9 are each selected independently and wherein:

the moiety $-CD_3$ represents a deuterated form of the moiety $-CH_3$;

R^2 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, and cyano;

R^3 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^4 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^5 is selected from hydrogen, fluorine, and chlorine;

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

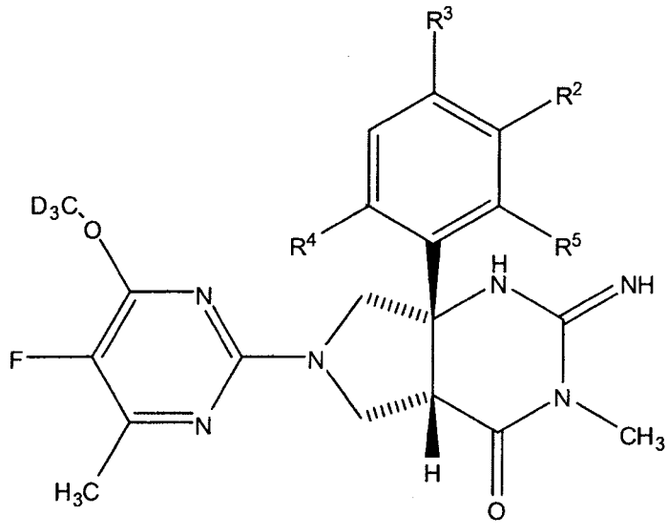
R^7 is selected from fluorine and chlorine;

R^8 is selected from; lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and -O-alkyl-cycloalkyl; and

R^9 is selected from hydrogen and lower alkyl.

In another embodiment, in Formula (II^d), one or more additional available hydrogen atoms in R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, and R^9 may be exchanged for deuterium. Deuterated versions of all of the embodiments of the compounds of the invention described herein are contemplated as being within the scope of the invention.

In another embodiment, the compounds of the invention are deuterated and have the structural Formula ($II\text{-}AA^{d1}$):



($II\text{-}AA^{d1}$),

and include tautomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said tautomers, wherein:

the moiety $-CD_3$ represents a deuterated form of the moiety $-CH_3$;

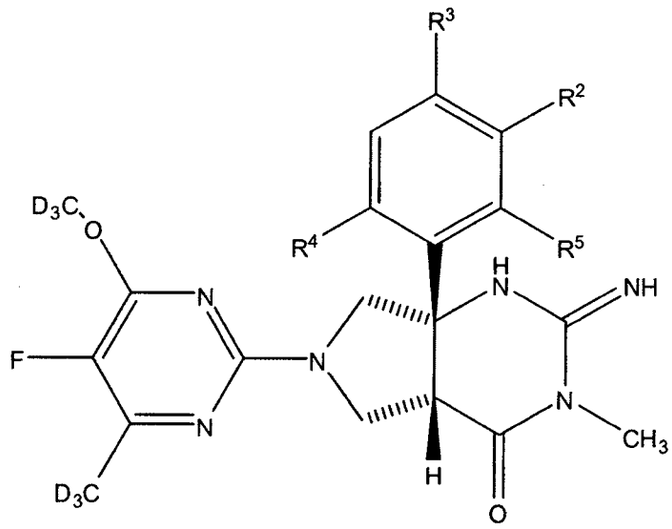
R^2 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^3 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^4 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano; and

R^5 is selected from hydrogen, fluorine, and chlorine.

In another embodiment, the compounds of the invention are deuterated and have the structural Formula (II-AA^{d2}):



(II-AA^{d2}),

and include tautomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said tautomers, wherein:

the moiety $-CD_3$ represents a deuterated form of the moiety $-CH_3$;

the moiety $-OCD_3$ represents a deuterated form of the moiety $-OCH_3$;

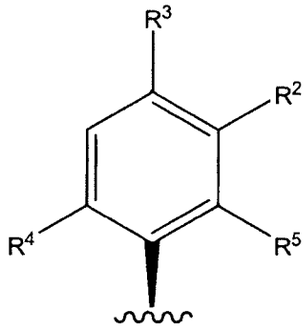
R^2 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^3 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

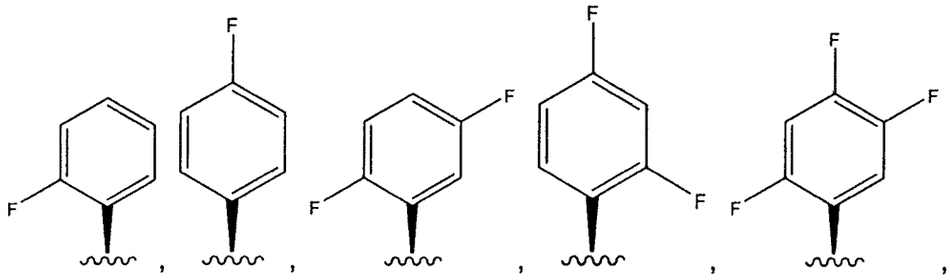
R^4 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano; and

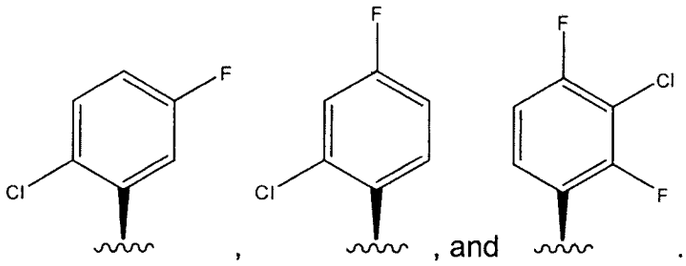
R^5 is selected from hydrogen, fluorine, and chlorine.

In another embodiment, in each of Formulas (II^d), (II-AA), (II-AA^{d1}), and (II-AA^{d2}):



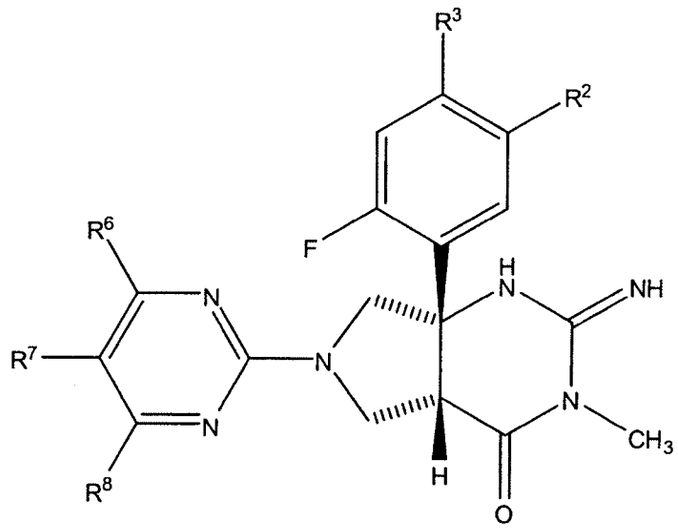
the moiety shown in Formula (II-AA) is selected from:





, and .

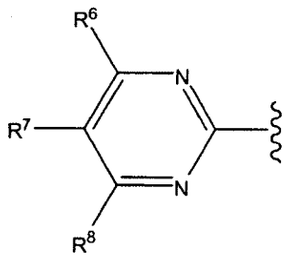
In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-AB):



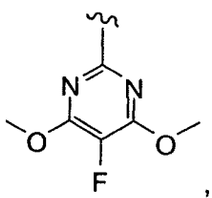
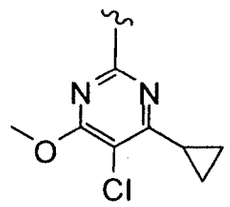
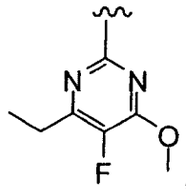
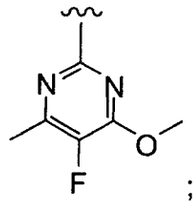
(II-AB),

and include tautomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said tautomers, wherein:

wherein each variable is selected independently of the others and wherein:



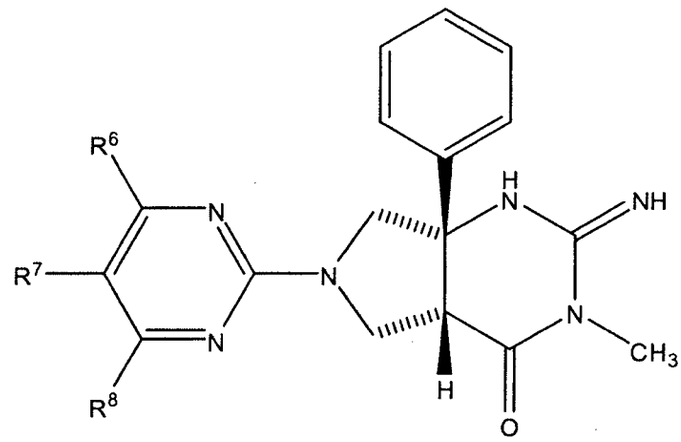
the moiety shown in (II-AB) is selected from the group

consisting of , , , and ;

either R^2 is F and R^3 is H or R^2 is H and R^3 is F.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A1):



(II-A1)

and include tautomers, or pharmaceutically acceptable salts or solvates of said compounds or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A1), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A1), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A1), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A1), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A1), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A1), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A1), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A1):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A1):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A1):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A1):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is cyclopropyl.

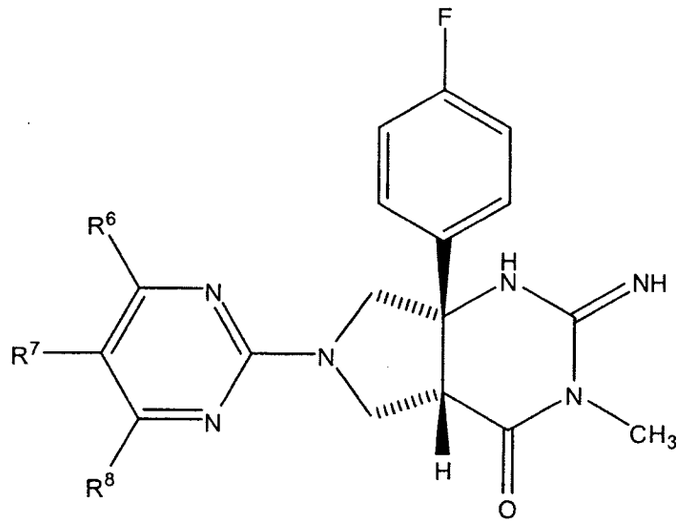
In another embodiment, in Formula (II-A1):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A2):



(II-A2)

and include tautomers and pharmaceutically acceptable salts and/or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A2), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A2), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A2), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A2), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A2), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A2), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A2):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A2):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A2):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A2):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A2):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is cyclopropyl.

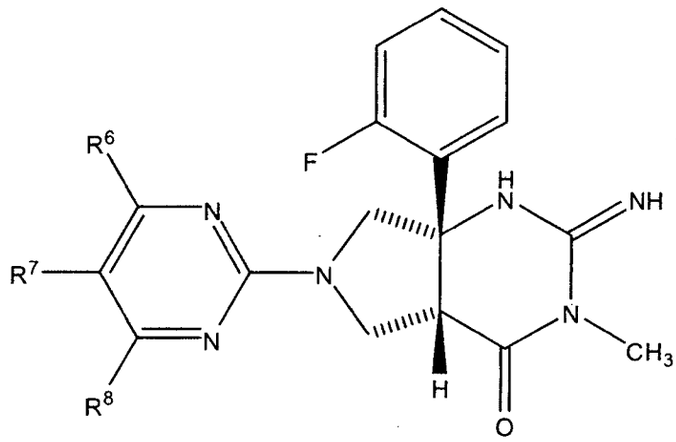
In another embodiment, in Formula (II-A2):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A3):



(II-A3)

and include tautomers and pharmaceutically acceptable salts and/or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A3), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A3), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A3), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A3), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A3), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A3), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A3):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A3):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A3):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A3):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A3):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is cyclopropyl.

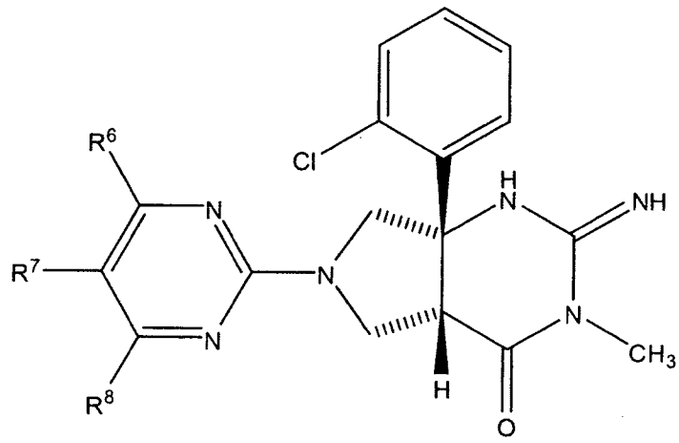
In another embodiment, in Formula (II-A3):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A4):



(II-A4)

and include tautomers and pharmaceutically acceptable salts and/or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A4), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A4), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A4), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A4), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A4), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A4), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A4):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A4):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A4):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A4):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A4):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is cyclopropyl.

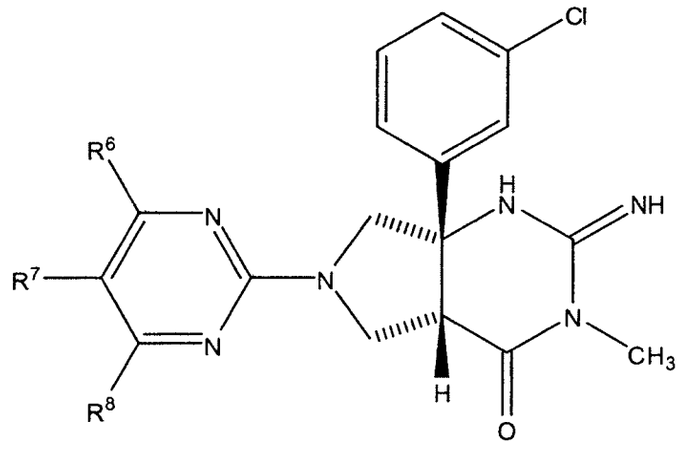
In another embodiment, in Formula (II-A4):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A5):



(II-A5)

and include tautomers and/or pharmaceutically acceptable salts and/or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A5), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A5), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A5), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A5), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A5), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A5), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A5):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A5):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A5):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A5):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A5):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is cyclopropyl.

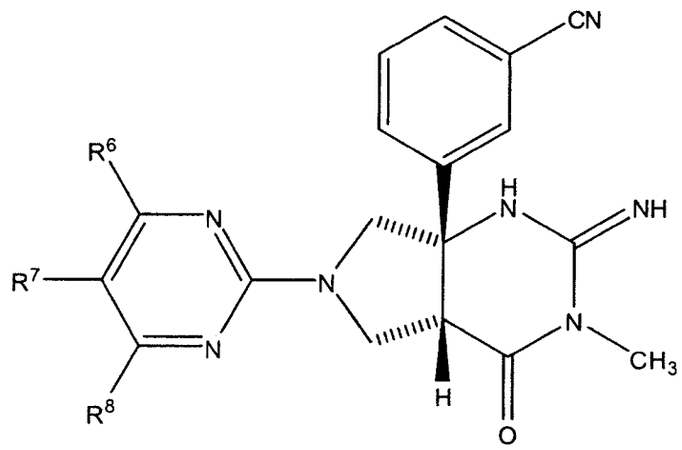
In another embodiment, in Formula (II-A5):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A6):



(II-A6)

and include tautomers and/or pharmaceutically acceptable salts and/or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A6), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A6), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A6), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A6), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A6), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A6), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A6):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A6):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A6):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A6):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A6):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is cyclopropyl.

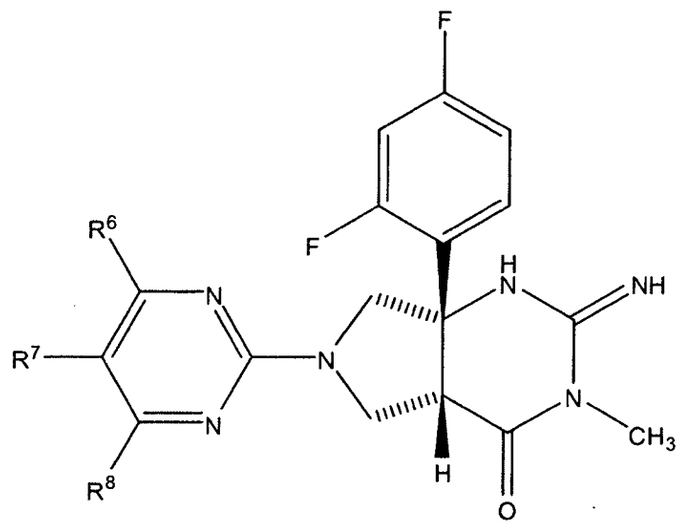
In another embodiment, in Formula (II-A6):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A7):



(II-A7)

and include tautomers and/or pharmaceutically acceptable salts or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A7), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A7), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A7), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A7), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A7), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A7), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A7), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, and methoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A7):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A7):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A7):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A7):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A7):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is cyclopropyl.

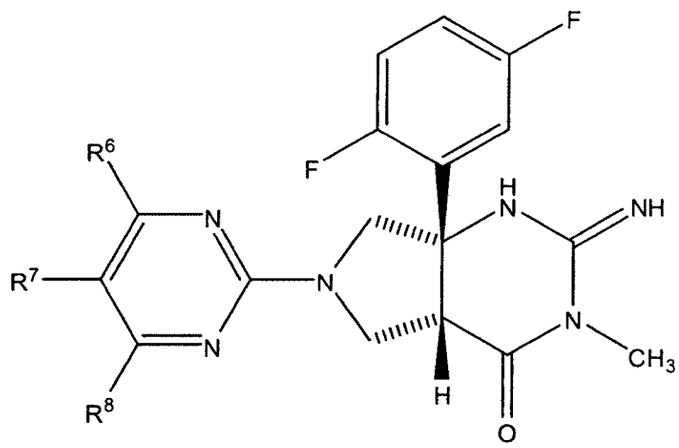
In another embodiment, in Formula (II-A7):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A8):



(II-A8)

and include tautomers and/or pharmaceutically acceptable salts or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A8), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, and methoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A8), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A8), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A8), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A8), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A8), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A8), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, and methoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A8), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A8):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A8):
R^6 is methoxy;
R^7 is fluorine; and
R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

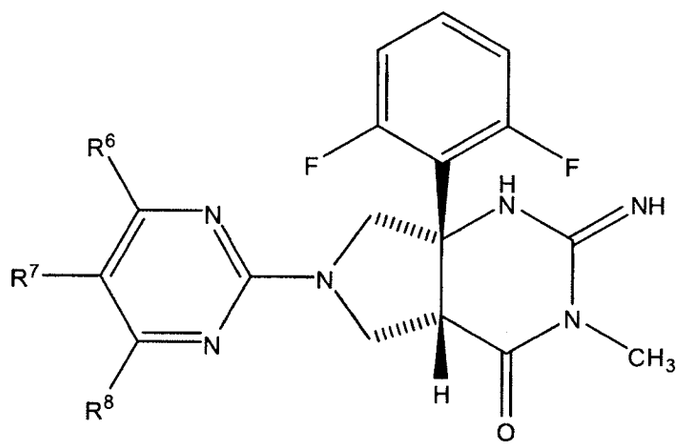
In another embodiment, in Formula (II-A8):
R^6 is methoxy;
R^7 is fluorine; and
R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A8):
R^6 is methoxy;
R^7 is fluorine; and
R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A8):
R^6 is methoxy;
R^7 is fluorine; and
R^8 is cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A8):
R^6 is methoxy;
R^7 is fluorine; and
R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A9):



(II-A9)

and include tautomers and/or pharmaceutically acceptable salts and/or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A9), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A9), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A9), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A9), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A9), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A9), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A9):
R^6 is methoxy;
R^7 is fluorine; and
R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A9):
R^6 is methoxy;
R^7 is fluorine; and
R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

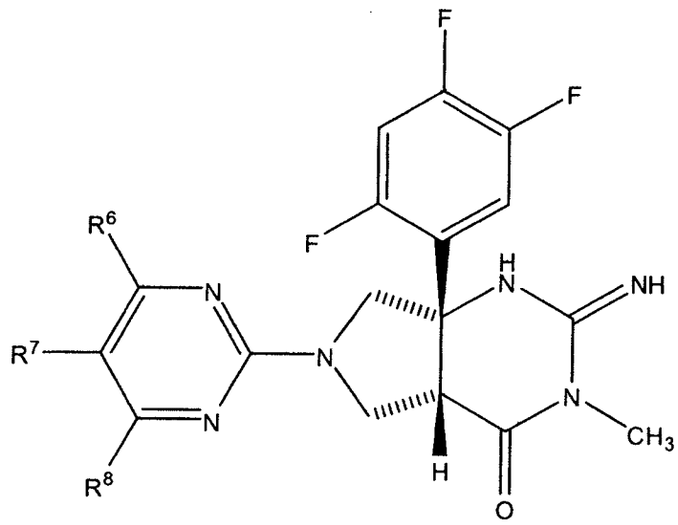
In another embodiment, in Formula (II-A9):
R^6 is methoxy;
R^7 is fluorine; and
R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A9):
R^6 is methoxy;
R^7 is fluorine; and
R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A9):
R^6 is methoxy;
R^7 is fluorine; and
R^8 is cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A9):
R^6 is methoxy;
R^7 is fluorine; and
R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A10):



(II-A10)

and include tautomers and/or pharmaceutically acceptable salts or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A10), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A10), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A10), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A10), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A10), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A10), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A10):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A10):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A10):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A10):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A10):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is cyclopropyl.

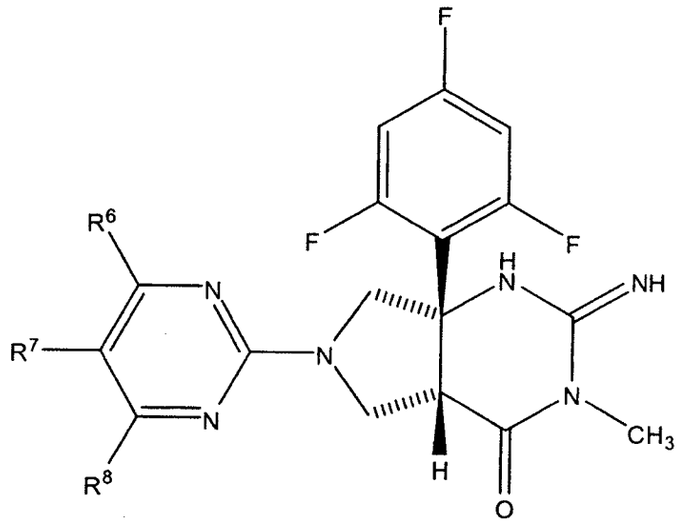
In another embodiment, in Formula (II-A10):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A11):



(II-A11)

and include tautomers and/or pharmaceutically acceptable salts and/or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A11), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A11), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A11), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A11), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A11), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A11), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A11):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A11):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A11):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A11):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A11):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is cyclopropyl.

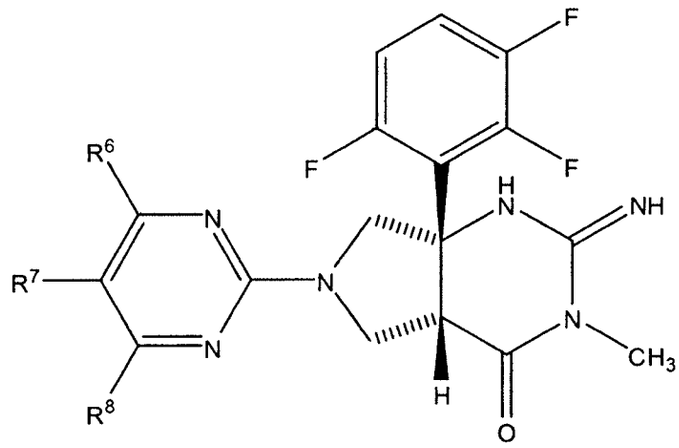
In another embodiment, in Formula (II-A11):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A12):



(II-A12)

and include tautomers and/or pharmaceutically acceptable salts or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A12), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A12), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A12), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A12), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A12), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A12), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A12):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A12):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A12):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A12):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A12):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is cyclopropyl.

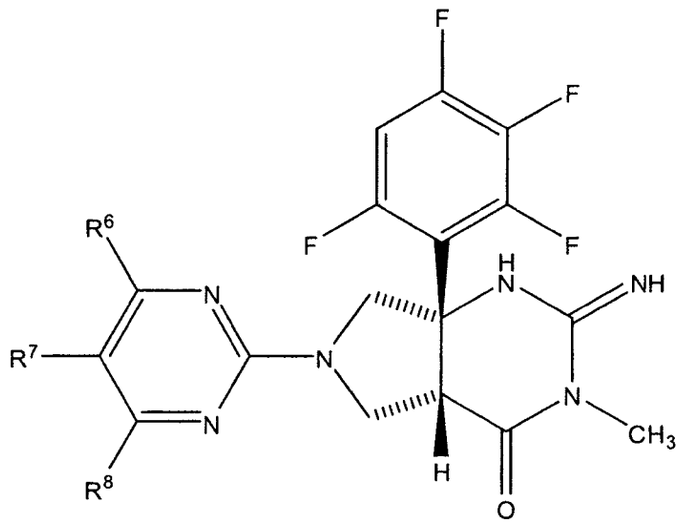
In another embodiment, in Formula (II-A12):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A13):



(II-A13)

and include tautomers and/or pharmaceutically acceptable salts and/or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A13), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A13), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A13), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A13), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A13), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A13), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A13):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A13):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A13):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A13):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A13):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is cyclopropyl.

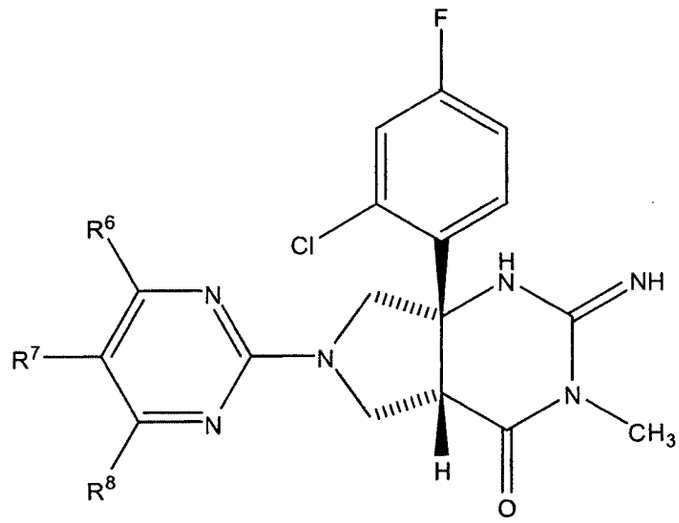
In another embodiment, in Formula (II-A13):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A14):



(II-A14)

and include tautomers and/or pharmaceutically acceptable salts and/or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A14), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A14), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A14), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A14), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A14), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A14), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A14):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A14):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A14):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A14):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A14):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is cyclopropyl.

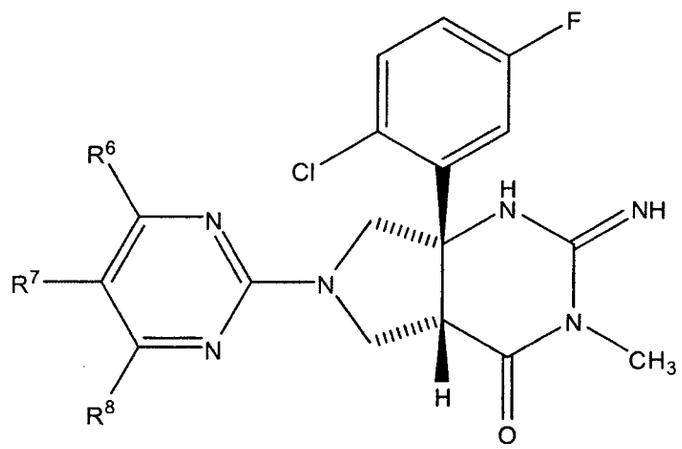
In another embodiment, in Formula (II-A14):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A15):



(II-A15)

and include tautomers and/or pharmaceutically acceptable salts or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A15), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A15), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A15), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A15), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A15), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A15), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A15):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A15):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A15):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A15):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A15):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is cyclopropyl.

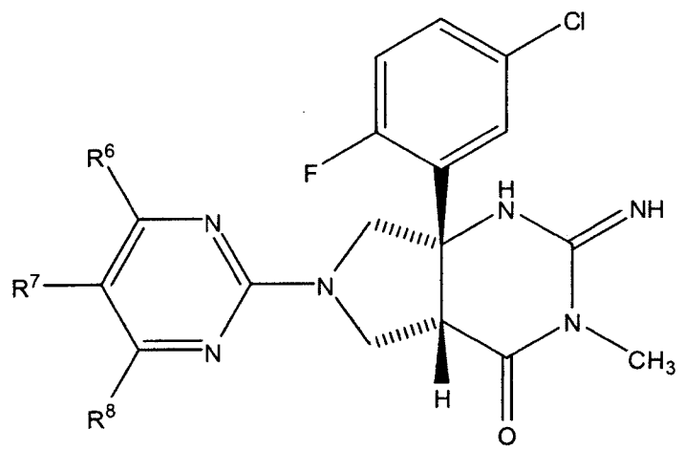
In another embodiment, in Formula (II-A15):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methoxy.

In another embodiment, the compounds of the invention have the structural Formula (II-A16):



(II-A16)

and include tautomers and/or pharmaceutically acceptable salts and/or solvates of said compounds and/or said tautomers, wherein each of R^6, R^7, and R^8 is selected independently and as defined in Formula (II).

In another embodiment, in Formula (II-A16), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethyl, trifluoroethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, difluoroethyl, trifluoroethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, difluoroethoxy, and trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A16), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, difluoromethoxy, and trifluoromethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, methyl, ethyl, isopropyl, cyclopropyl, cyclobutyl, difluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, and 2,2,2-trifluoroethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A16), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and –O-alkyl-cycloalkyl.

In another embodiment, in Formula (II-A16), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methoxy and ethoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, trifluoromethoxy, 1,1-difluoroethoxy, and 2,2,2-trifluoroethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A16), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A16), each variable is selected independently of the others and:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A16):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, cycloalkyl, and lower alkoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A16):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxy, and ethoxy.

In another embodiment, in Formula (II-A16):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and

R^8 is methyl.

In another embodiment, in Formula (II-A16):

R^6 is methoxy;

R^7 is fluorine; and
R^8 is ethyl.

In another embodiment, in Formula (II-A16):
R^6 is methoxy;
R^7 is fluorine; and
R^8 is cyclopropyl.

In another embodiment, in Formula (II-A16):
R^6 is methoxy;
R^7 is fluorine; and
R^8 is methoxy.

In another embodiment, 1 to 3 carbon atoms of the compounds of the invention may be replaced with 1 to 3 silicon atoms so long as all valency requirements are satisfied.

In another embodiment, the compounds of the invention are each of the compounds of Table I below and have a structure shown for the corresponding example in the preparative examples below.

Other embodiments, the present invention includes tautomers and stereoisomers of each of the compounds in Table I below, and pharmaceutically acceptable salts and solvates of said compounds, said stereoisomers, and/or said tautomers.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 1 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 2 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 3 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 4 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 5 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 6 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 7 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 8 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 9 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 10 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a

compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 11 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 12 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 13 or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 14 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 15 or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 16 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 17 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 18 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a

compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 19 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 20 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 20 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 20 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 20 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 21 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 22 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 23 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 24 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 25 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 26 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 27 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 28 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 29 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 30 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a

compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 31 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 32 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 33 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 34 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 35 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 36 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 37 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 38 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 39 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 40 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 41 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 42 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 43 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 44 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

In another embodiment, a compound of the invention is the compound of example 45 in Table I below or a tautomer thereof. In another embodiment, a

compound of the invention is a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer.

Table I

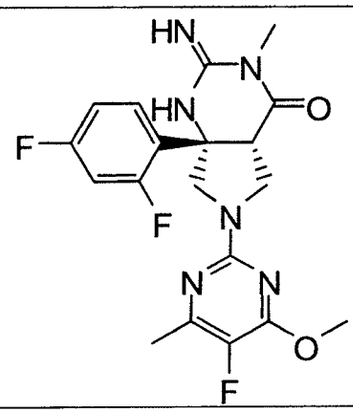
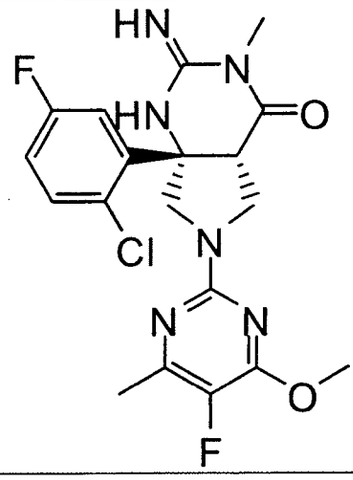
Example No.	Compound
1	
2	

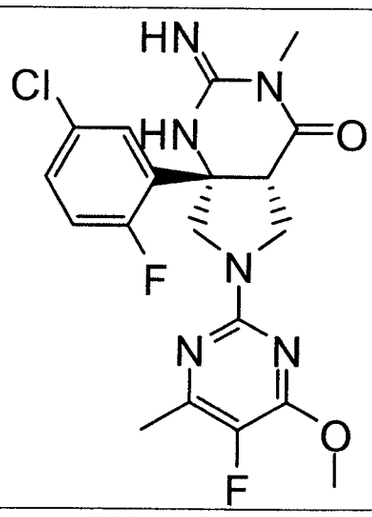
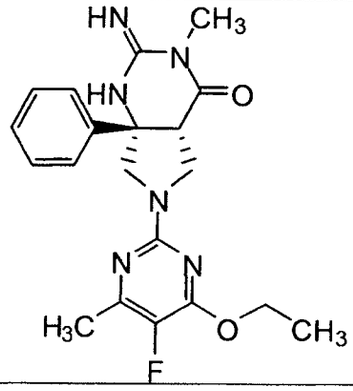
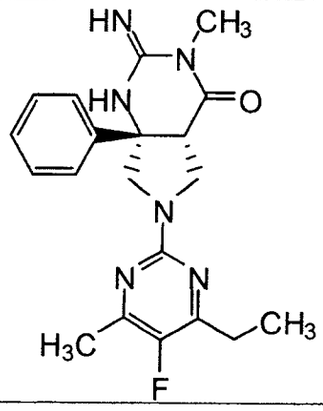
Table I	
Example No.	**Compound**
3	
4	
5	

Table I

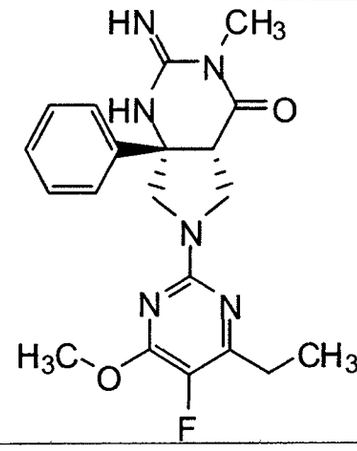
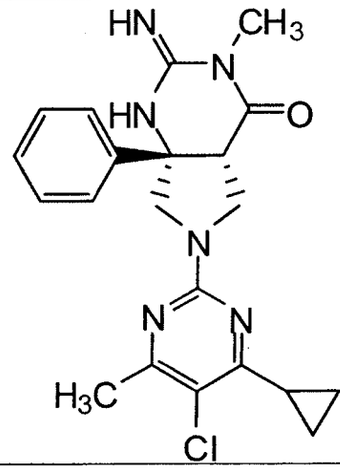
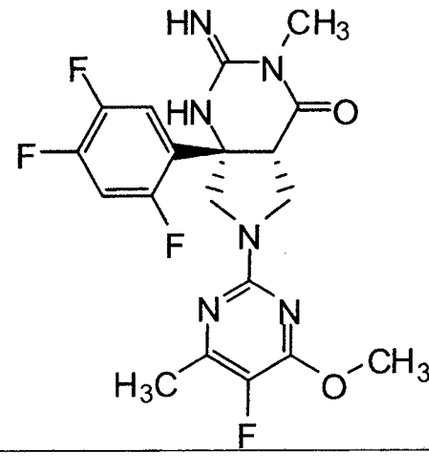
Example No.	Compound
6	
7	
8	

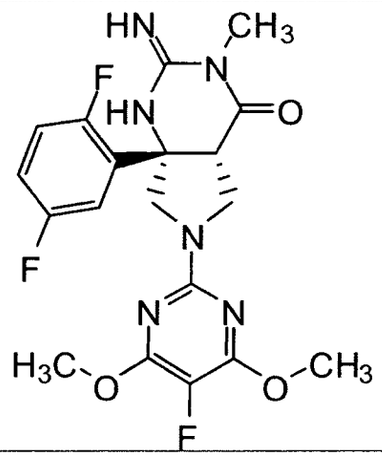
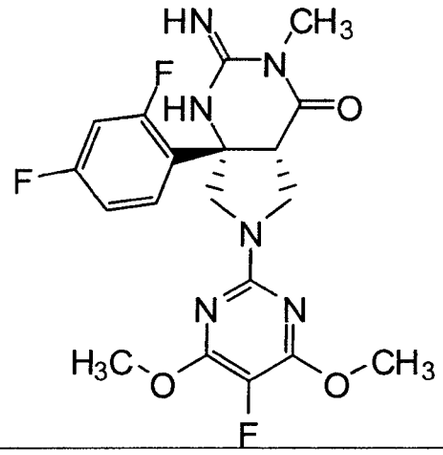
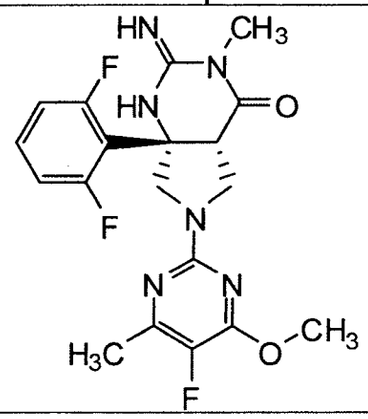
Table I	
Example No.	**Compound**
9	
10	
11	

Table I

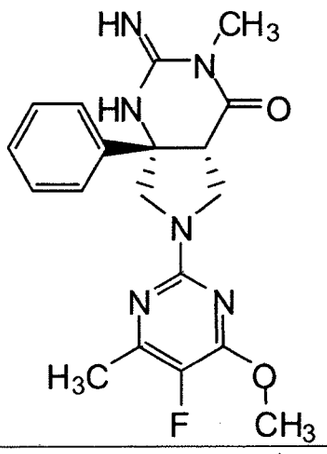
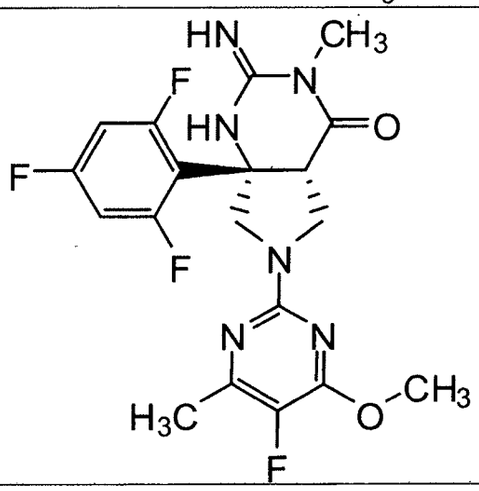
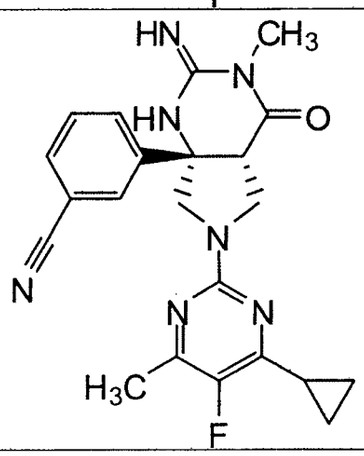
Example No.	Compound
12	
13	
14	

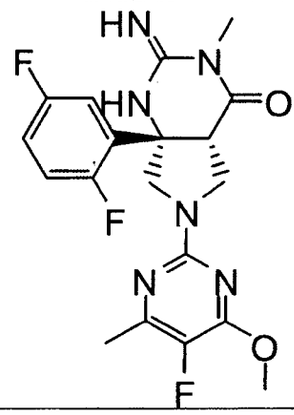
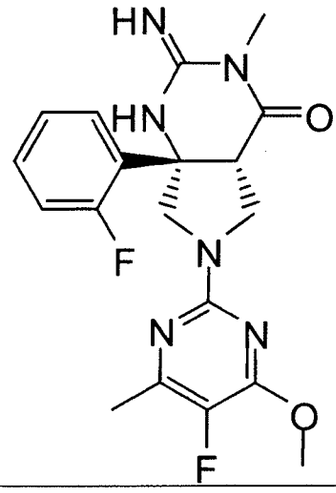
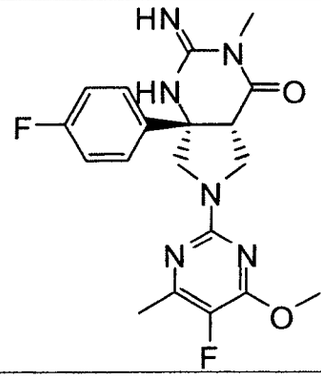
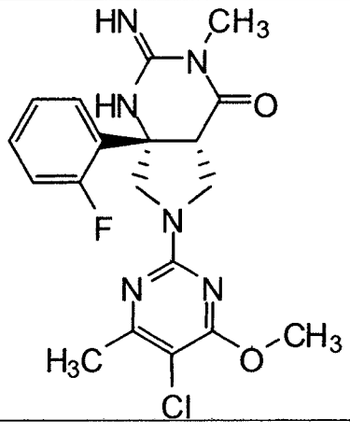
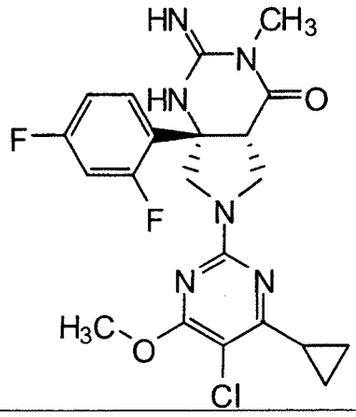
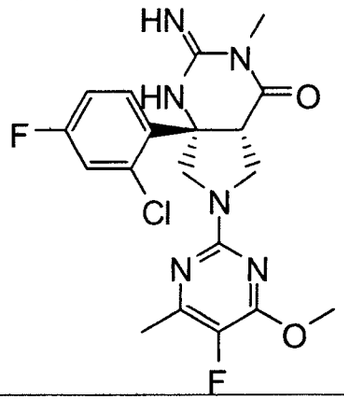
Table I	
Example No.	**Compound**
15	
16	
17	

Table I	
Example No.	**Compound**
18	
19	
20	

51

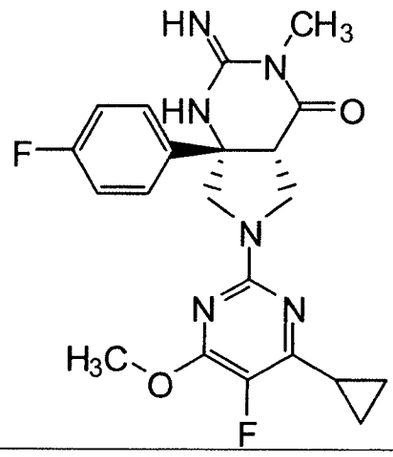
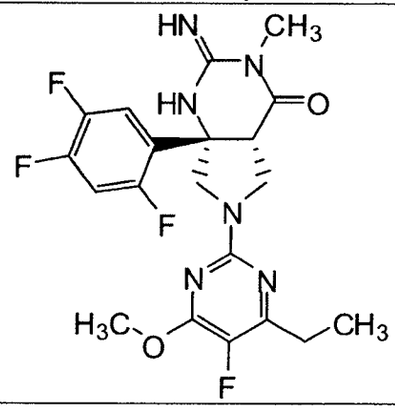
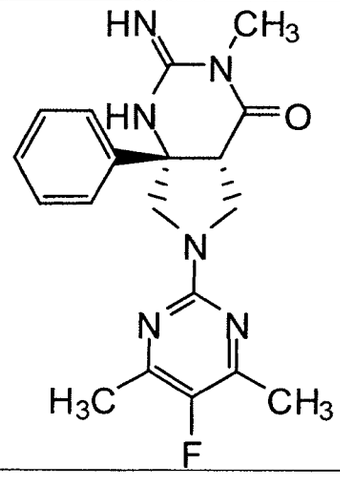
Table I	
Example No.	**Compound**
21	
22	
23	

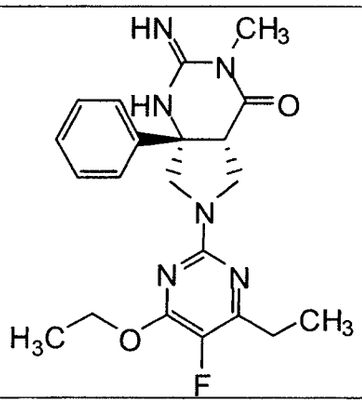
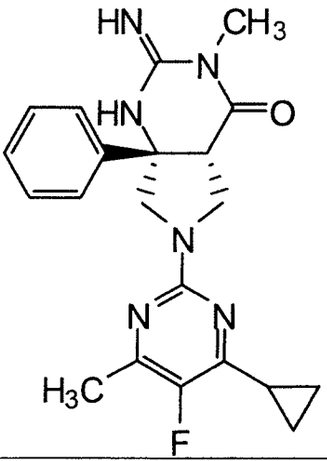
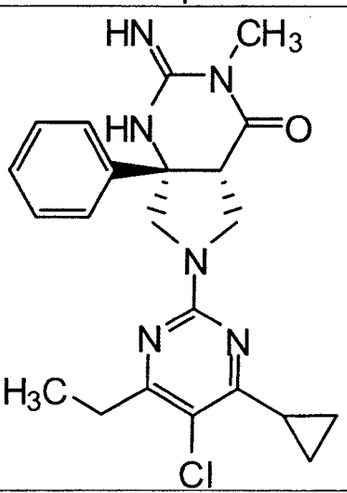
Table I	
Example No.	**Compound**
24	
25	
26	

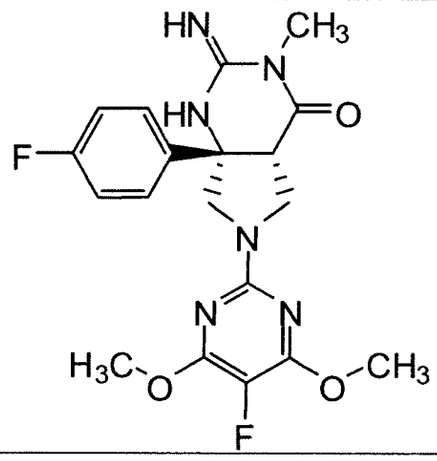
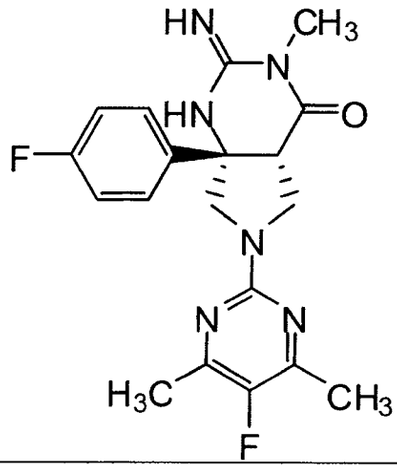
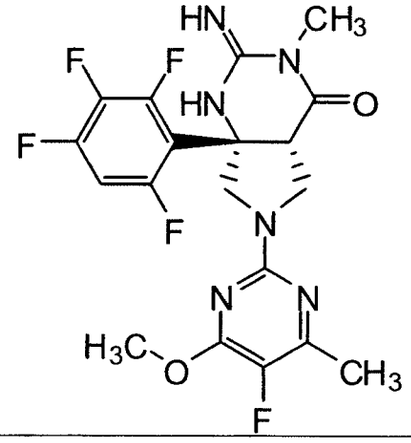
Table I	
Example No.	**Compound**
27	
28	
29	

Table I

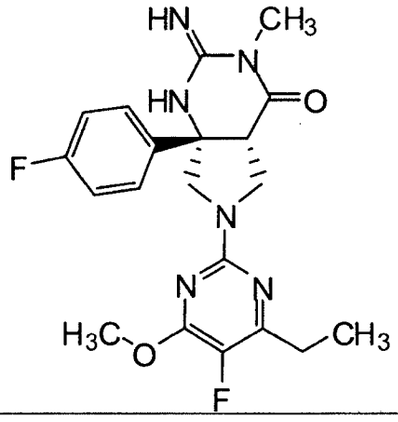
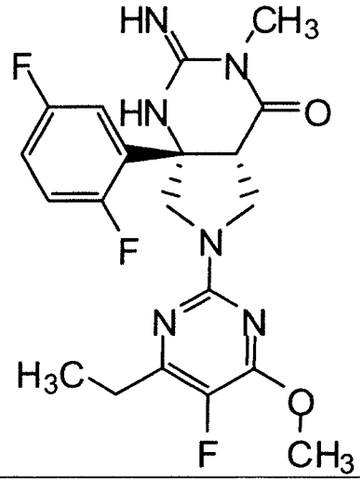
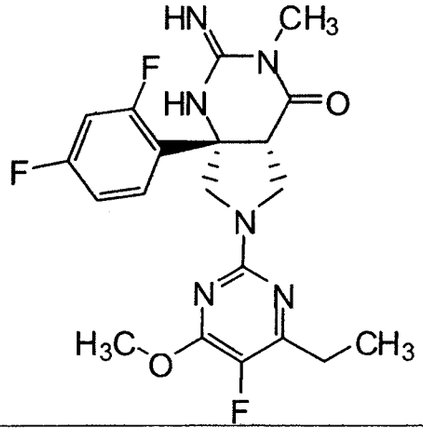
Example No.	Compound
30	
31	
32	

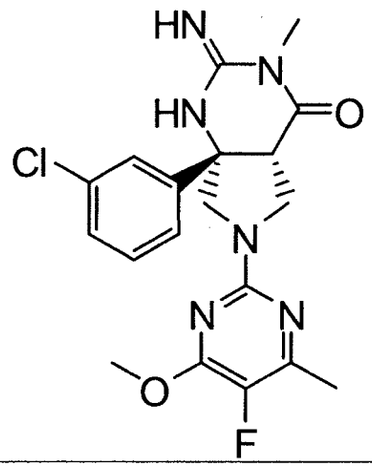
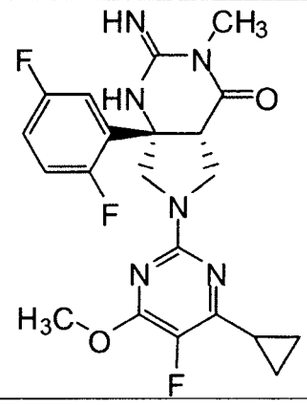
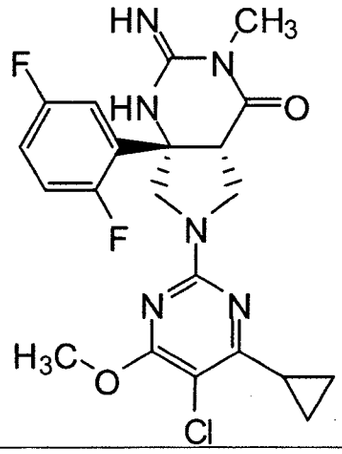
Table I	
Example No.	**Compound**
33	
34	
35	

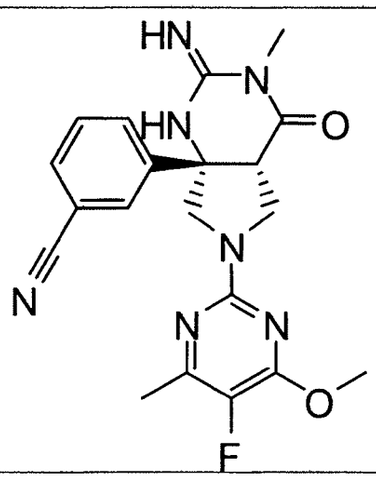
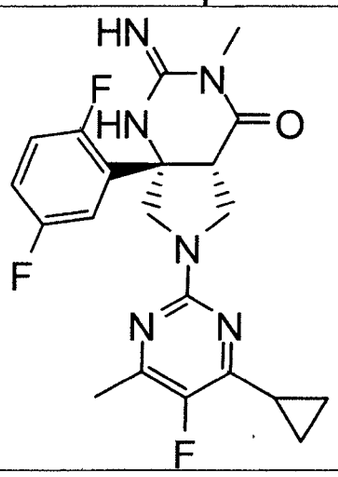
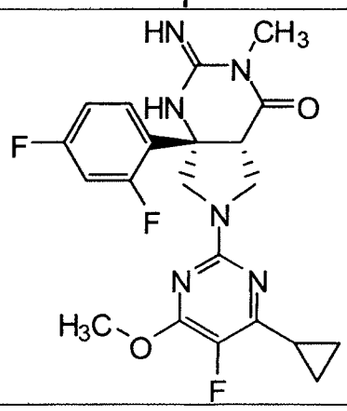
Table I	
Example No.	**Compound**
36	
37	
38	

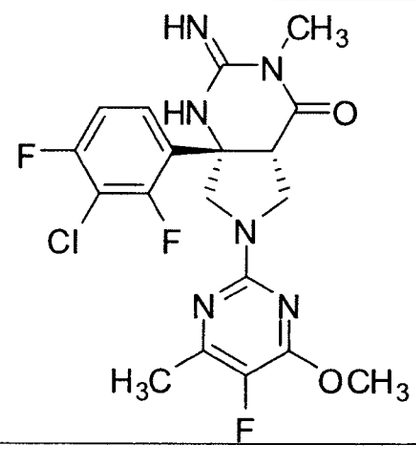
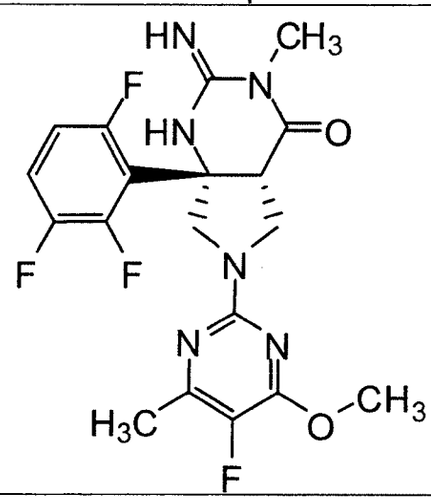
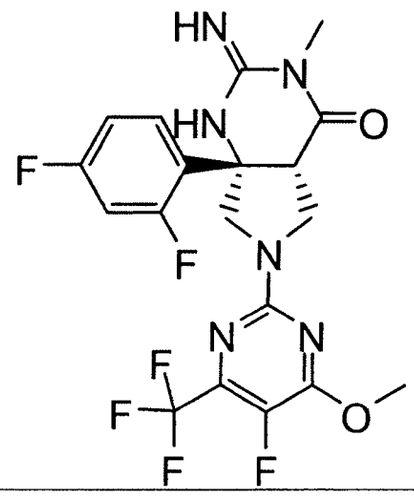
Table I	
Example No.	**Compound**
39	
40	
41	

Table I

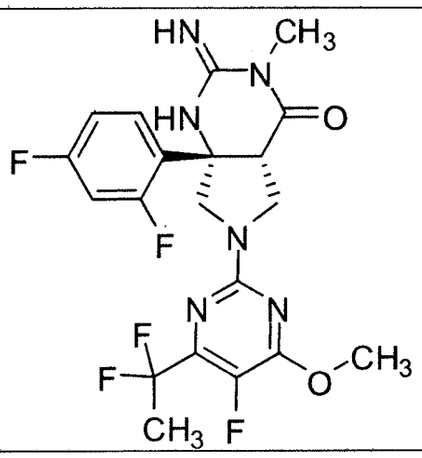
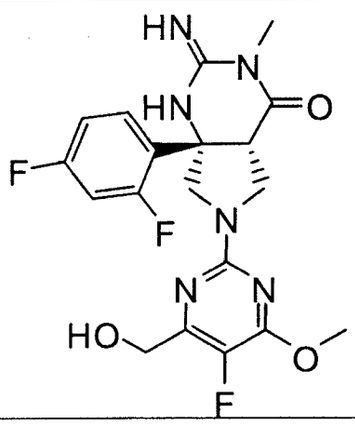
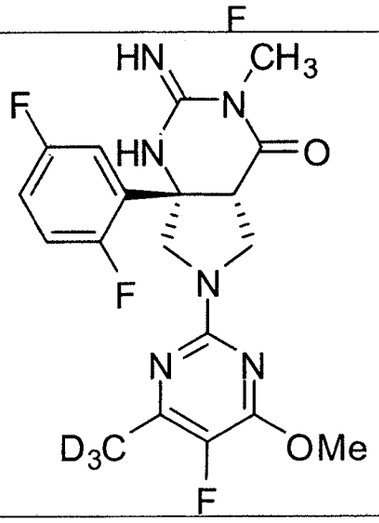
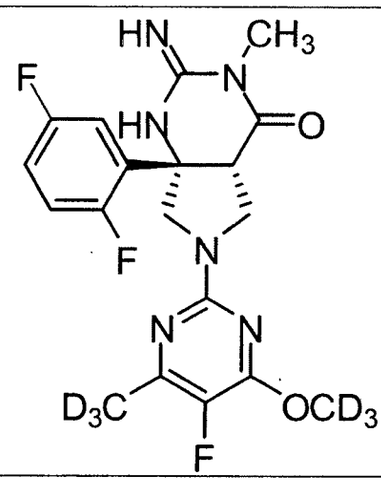
Example No.	Compound
42	
43	
44	

Table I	
Example No.	**Compound**
45	

In another embodiment, the invention provides a composition comprising at least one compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, and a suitable carrier or diluent.

In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one solvate of a compound of the invention, or a tautomer or isomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or said tautomer, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one tautomer of a compound of the invention, or a tautomer or

stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising at least one compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, together with at least one additional therapeutic agent, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

Non-limiting examples of additional therapeutic agents for use in combination with the compounds of the invention include drugs selected from the group consisting of: (a) drugs useful for the treatment of Alzheimer's disease and/or drugs useful for treating one or more symptoms of Alzheimer's disease, (b) drugs useful for inhibiting the synthesis Aβ, and (c) drugs useful for treating neurodegenerative diseases.

Additional non-limiting examples of additional therapeutic agents for use in combination with the compounds of the invention include drugs useful for the treatment, prevention, delay of onset, amelioration of any pathology associated with Aβ and/or a symptom thereof. Non-limiting examples of pathologies associated with Aβ include: Alzheimer's Disease, Down's syndrome, Parkinson's disease, memory loss, memory loss associated with Alzheimer's disease, memory loss associated with Parkinson's disease, attention deficit symptoms, attention deficit symptoms associated with Alzheimer's disease ("AD"), Parkinson's disease, and/orDown's syndrome, dementia, stroke, microgliosis and brain inflammation, pre-senile dementia, senile dementia, dementia associated with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and/or Down's syndrome, progressive supranuclear palsy, cortical basal degeneration, neurodegeneration, olfactory impairment, olfactory impairment associated with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and/or Down's syndrome, β-amyloid angiopathy, cerebral amyloid angiopathy, hereditary cerebral hemorrhage, mild cognitive impairment ("MCI"), glaucoma, amyloidosis, type II diabetes, hemodialysis complications (from β_2 microglobulins and complications arising therefrom in hemodialysis patients), scrapie, bovine spongiform encephalitis, and Creutzfeld-Jakob disease, comprising administering to said patient at least one

compound of the invention, or a tautomer or isomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or said tautomer, in an amount effective to inhibit said pathology or pathologies.

In embodiments of the invention comprising at least one additional therapeutic agent, additional non-limiting examples of additional therapeutic agents for use in combination with compounds of the invention include: muscarinic antagonists (e.g., m_1 agonists (such as acetylcholine, oxotremorine, carbachol, or McNa343), or m_2 antagonists (such as atropine, dicycloverine, tolterodine, oxybutynin, ipratropium, methoctramine, tripitamine, or gallamine)); cholinesterase inhibitors (e.g., acetyl- and/or butyrylchlolinesterase inhibitors such as donepezil (Aricept®), galantamine (Razadyne®), and rivastigimine (Exelon®); N-methyl-D-aspartate receptor antagonists (e.g., Namenda® (memantine HCl, available from Forrest Pharmaceuticals, Inc.); combinations of cholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; gamma secretase modulators; gamma secretase inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory agents; anti-inflammatory agents that can reduce neuroinflammation; anti-amyloid antibodies (such as bapineuzemab, Wyeth/Elan); vitamin E; nicotinic acetylcholine receptor agonists; CB1 receptor inverse agonists or CB1 receptor antagonists; antibiotics; 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; Tau kinase inhibitors (e.g., GSK3beta inhibitors, cdk5 inhibitors, or ERK inhibitors); Tau aggregation inhibitors (e.g., Rember®); RAGE inhibitors (e.g., TTP 488 (PF-4494700)); anti-Abeta vaccine; APP ligands; agents that upregulate insulin, cholesterol lowering agents such as HMG-CoA reductase inhibitors (for example, statins such as Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Mevastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin) and/or cholesterol absorption inhibitors (such as Ezetimibe), or combinations of HMG-CoA reductase inhibitors and cholesterol absorption inhibitors (such as, for example, Vytorin®); fibrates (such as, for example, clofibrate, Clofibride, Etofibrate, and Aluminium Clofibrate); combinations of fibrates and cholesterol lowering agents and/or cholesterol absorption inhibitors; nicotinic

receptor agonists; niacin; combinations of niacin and cholesterol absorption inhibitors and/or cholesterol lowering agents (e.g., Simcor® (niacin/simvastatin, available from Abbott Laboratories, Inc.); LXR agonists; LRP mimics; H3 receptor antagonists; histone deacetylase inhibitors; hsp90 inhibitors; 5-HT4 agonists (e.g., PRX-03140 (Epix Pharmaceuticals)); 5-HT6 receptor antagonists; mGluR1 receptor modulators or antagonists; mGluR5 receptor modulators or antagonists; mGluR2/3 antagonists; Prostaglandin EP2 receptor antagonists; PAI-1 inhibitors; agents that can induce Abeta efflux such as gelsolin; Metal-protein attenuating compound (e.g, PBT2); and GPR3 modulators; and antihistamines such as Dimebolin (e.g., Dimebon®, Pfizer).

In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention, and effective amount of one or more cholinesterase inhibitors (e.g., acetyl- and/or butyrylchlolinesterase inhibitors), and a pharmaceutically acceptable carrier.

In another embodiment, the invention provides a pharmaceutical composition comprising an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention, and effective amount of one or more muscarinic antagonists (e.g., m_1 agonists or m_2 antagonists), and a pharmaceutically acceptable carrier.

In one embodiment, the invention provides combinations comprising an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of the invention, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds selected from the group consisting of cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 H -inden-1-one hydrochloride, i.e, donepezil hydrochloride, available as the Aricept ® brand of donepezil hydrochloride), N-methyl-D-aspartate receptor inhibitors (such as, for example, Namenda® (memantine HCl)); anti-amyloid antibodies (such as bapineuzumab, Wyeth/Elan), gamma secretase inhibitors, gamma secretase modulators, and beta secretase inhibitors other than the compounds of the invention.

In one embodiment, the invention provides combinations comprising an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of the invention, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of

one or more compounds selected from the group consisting of cholinesterase inhibitors (such as, for example, (±)-2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1 H -inden-1-one hydrochloride, i.e, donepezil hydrochloride, available as the Aricept ® brand of donepezil hydrochloride), N-methyl-D-aspartate receptor inhibitors (such as, for example, Namenda® (memantine HCl)).

In one embodiment, the invention provides combinations comprising an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of the invention, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more gamma secretase inhibitors.

In one embodiment, the invention provides combinations comprising an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of the invention, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more gamma secretase modulators.

In one embodiment, the invention provides combinations comprising an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more gamma secretase inhibitors and in further combination with one or more gamma secretase modulators.

In another embodiment, the invention provides a compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in pure form.

In another embodiment, the invention provides a compound of the invention or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in isolated form.

In another embodiment, the invention provides a compound of the invention or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in pure and isolated form.

Esters and prodrugs of the compounds of the invention, or tautomers or stereoisomers thereof, or pharmaceutically acceptable salts or solvates of said

compounds, said stereoisomers, and/or said tautomers, are also contemplated as being included within the scope of the invention, and are described more fully below.

Deuterates of the compounds of the invention, or tautomers or stereoisomers of said deuterates, or pharmaceutically acceptable salts or solvates of said deuterates, said stereoisomers, and/or said tautomers, are also contemplated as being included within the scope of the invention, and are described more fully below.

In another embodiment, the invention provides a method of preparing a pharmaceutical composition comprising the step of admixing at least one compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

In another embodiment, the invention provides a method of inhibiting β-secretase comprising exposing a population of cells expressing β-secretase to at least one compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in an amount effective to inhibit β-secretase.

In another embodiment, the invention provides a method of inhibiting β-secretase in a patient in need thereof comprising administering at least one compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in a therapeutically effective amount to inhibit β-secretase in said patient.

In another embodiment, the invention provides a method of inhibiting BACE-1 comprising exposing a population of cells expressing BACE-1 to at least one compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound or said tautomer, in an amount effective to inhibit BACE-1 in said patient. In one such embodiment, said population of cells is *in vivo*. In another such embodiment, said population of cells is *ex vivo*. In another such embodiment, said population of cells is *in vitro*.

In another embodiment, the invention provides a method of inhibiting BACE-1 in a patient in need thereof comprising administering to said patient at least one

compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in a therapeutically effective amount to inhibit BACE-1 in said patient.

In another embodiment, the invention provides a method of inhibiting the formation of Aβ from APP in a patient in need thereof, comprising administering to said patient at least one compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in an amount effective to inhibit said Aβ formation.

In another embodiment, the invention provides a method of inhibiting the formation of Aβ plaque in a patient in need thereof, comprising administering to said patient at least one compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in an amount effective to inhibit said Aβ plaque formation.

In another embodiment, the invention provides a method of inhibiting the formation of Aβ fibrils in a patient in need thereof, comprising administering to said patient at least one compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in an amount effective to inhibit said Aβ fibril formation.

In another embodiment, the invention provides a method of inhibiting the formation of Aβ oligomers in a patient in need thereof, comprising administering to said patient at least one compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in an amount effective to inhibit said Aβ fibril formation.

In another embodiment, the invention provides a method of inhibiting the formation of Aβ fibrils and Aβ oligomers in a patient in need thereof, comprising administering to said patient at least one compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in an amount effective to inhibit said Aβ fibril formation.

In another embodiment, the invention provides a method of inhibiting the formation of senile plaques and/or neurofibrillary tangles in a patient in need thereof, comprising administering to said patient at least one compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in an amount effective to inhibit said Aβ fibril formation.

In another embodiment, the invention provides a method of treating, preventing, and/or delaying the onset of an amyloid β pathology ("Aβ pathology") and/or one or more symptoms of said pathology comprising administering at least one compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, to a patient in need thereof in an amount effective to treat said pathology.

In another embodiment, the invention provides a method of treating, preventing, and/or delaying the onset of one or more pathologies associated with Aβ and/or one or more symptoms of one or more pathologies associated with Aβ. Non-limiting examples of pathologies associated with Aβ include: Alzheimer's Disease, Down's syndrome, Parkinson's disease, memory loss, memory loss associated with Alzheimer's disease, memory loss associated with Parkinson's disease, attention deficit symptoms, attention deficit symptoms associated with Alzheimer's disease ("AD"), Parkinson's disease, and/orDown's syndrome, dementia, stroke, microgliosis and brain inflammation, pre-senile dementia, senile dementia, dementia associated with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and/or Down's syndrome, progressive supranuclear palsy, cortical basal degeneration, neurodegeneration, olfactory impairment, olfactory impairment associated with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and/or Down's syndrome, β-amyloid angiopathy, cerebral amyloid angiopathy, hereditary cerebral hemorrhage, mild cognitive impairment ("MCI"), glaucoma, amyloidosis, type II diabetes, hemodialysis complications (from β_2 microglobulins and complications arising therefrom in hemodialysis patients), scrapie, bovine spongiform encephalitis, and Creutzfeld-Jakob disease, comprising administering to said patient at least one compound of the invention, or a tautomer or

stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in an amount effective to inhibit said pathology or pathologies.

In one embodiment, the invention provides a method of treating one or more neurodegenerative diseases, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of inhibiting the deposition of amyloid protein (e.g., amyloid beta protein) in, on or around neurological tissue (e.g., the brain), comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of a compound of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount

of one or more additional therapeutic agents useful for treating Alzheimer's disease to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), 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.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds selected from the group consisting of Aβ antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors other than a compound of the invention.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more compounds selected from the group consisting of Aβ antibody inhibitors, gamma secretase inhibitors and beta secretase inhibitors.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or

said tautomer), in combination with an effective amount of one or more BACE inhibitors.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of Exelon (rivastigmine).

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of Cognex (tacrine).

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of a Tau kinase inhibitor.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more Tau kinase inhibitor (e.g., GSK3beta inhibitor, cdk5 inhibitor, ERK inhibitor).

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one anti-Abeta vaccination (active immunization).

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable

salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more APP ligands.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more agents that upregulate insulin degrading enzyme and/or neprilysin.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more cholesterol lowering agents (for example, statins such as Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Mevastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, and cholesterol absorption inhibitor such as Ezetimibe).

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more fibrates (for example, clofibrate, Clofibride, Etofibrate, Aluminium Clofibrate).

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more LXR agonists.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable

salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more LRP mimics.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more 5-HT6 receptor antagonists.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more nicotinic receptor agonists.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more H3 receptor antagonists.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more histone deacetylase inhibitors.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more hsp90 inhibitors.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable

salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more m1 muscarinic receptor agonists.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more 5-HT6 receptor antagonists, or mGluR1, or mGluR5 positive allosteric modulators or agonists.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more mGluR2/3 antagonists.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more anti-inflammatory agents that can reduce neuroinflammation.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more Prostaglandin EP2 receptor antagonists.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more PAI-1 inhibitors.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease, comprising administering an effective amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), in combination with an effective amount of one or more agents that can induce Abeta efflux such as gelsolin.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Down's syndrome, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating Down's syndrome, comprising administering an effective (i.e., therapeutically effective) amount of one or more compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), 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.

In one embodiment, the invention provides a method of treating mild cognitive impairment, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating mild cognitive impairment, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or

said tautomer), and an effective amount of one or more additional therapeutic agents suitable for use in such patients, to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating glaucoma, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating glaucoma, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), and an effective amount of one or more additional therapeutic agents suitable for use in such patients, to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating cerebral amyloid angiopathy, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating cerebral amyloid angiopathy, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), and an effective amount of one or more additional therapeutic agents suitable for use in such patients, to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating stroke, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating stroke, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), and an effective amount of one or more additional therapeutic agents suitable for use in such patients, to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating dementia, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating dementia, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), and an effective amount of one or more additional therapeutic agents suitable for use in such patients, to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating microgliosis, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating microgliosis, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), and an effective amount of one or more additional therapeutic agents suitable for use in such patients, to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating brain inflammation, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating brain inflammation, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), and an effective amount of one or more additional therapeutic agents suitable for use in such patients, to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating olfactory function loss, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of treating olfactory function loss, comprising administering an effective amount of one or more (e.g., one) compounds of the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer), and an effective amount of one or more additional therapeutic agents suitable for use in such patients, to a patient in need of treatment.

In one embodiment, the invention 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 the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) in a pharmaceutically acceptable carrier, and another container (i.e., a second container) comprises an effective amount of another pharmaceutically active ingredient, the combined

quantities of the compound of the invention 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) inhibit the activity of BACE-1.

In one embodiment, the invention 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 the invention (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) 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 the invention 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) inhibit the activity of BACE-1.

In various embodiments, the invention provides any one of the methods disclosed above and below wherein the compound(s) of the invention is a compound or compounds selected from the group consisting of the exemplary compounds of the invention described below.

In various embodiments, the invention provides any one of the pharmaceutical compositions disclosed above and below wherein the compound(s) of the invention is a compound or compounds selected from the group consisting of the exemplary compounds of the invention described below.

Other embodiments of this invention are directed to any one of the embodiments above or below that are directed to compounds of the invention, or the use of compounds of the invention (e.g. the embodiments directed to methods of treatment, pharmaceutical compositions and kits).

In another embodiment, the invention provides for the use of a compound of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, in the

manufacture of a medicament for use in the treatment, the delay of onset, and/or the prevention of one or more Aβ pathologies and/or in the treatment, the delay of onset, and/or the prevention of one or more symptoms of one or more Aβ pathologies.

In another embodiment, the invention provides a kit comprising: (a) one or more compounds of the invention, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, preferably provided as a pharmaceutical composition and in a suitable container or containers and/or with suitable packaging; (b) optionally one or more additional active agents, which if present are preferably provided as a pharmaceutical composition and in a suitable container or containers and/or with suitable packaging; and (c) instructions for use, for example written instructions on how to administer the compound or compositions.

In another embodiment, the invention provides a kit comprising a single container or multiple containers: (a) a pharmaceutically acceptable composition comprising one or more compounds of claim 1, or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer, (b) optionally pharmaceutically acceptable composition comprising one or more additional therapeutic agents; and (c) instructions for use their use. Said kit may optionally comprise labeling appropriate to the intended use or uses.

DEFINITIONS

The terms used herein have their ordinary meaning and the meaning of such terms is independent at each occurrence thereof. That notwithstanding and except where stated otherwise, the following definitions apply throughout the specification and claims. Chemical names, common names and chemical structures may be used interchangeably to describe that same structure. These definitions apply regardless of whether a term is used by itself or in combination with other terms, unless otherwise indicated. Hence the definition of "alkyl" applies to "alkyl" as well as the "alkyl" protion of "hydroxyalkyl", "haloalkyl", arylalkyl-, alkylaryl-, "alkoxy" etc.

"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.

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

"Patient" includes both human and non-human animals. Non-human animals include those research animals and companion animals such as mice, primates, monkeys, great apes, canine (*e.g.,* dogs), and feline (*e.g.,* house cats).

"Pharmaceutical composition" (or "pharmaceutically acceptable composition") means a composition suitable for administration to a patient. Such compositions may contain the neat compound (or compounds) of the invention or mixtures thereof, or salts, solvates, prodrugs, isomers, or tautomers thereof, or they may contain one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents. The term "pharmaceutical composition" is also intended to encompass both the bulk composition and individual dosage units comprised of more than one (e.g., two) pharmaceutically active agents such as, for example, a compound of the present invention and an additional agent selected from the lists of the additional agents described herein, along with any pharmaceutically inactive excipients. The bulk composition and each individual dosage unit can contain fixed amounts of the afore-said "more than one pharmaceutically active agents". The bulk composition is material that has not yet been formed into individual dosage units. An illustrative dosage unit is an oral dosage unit such as tablets, pills and the like. Similarly, the herein-described method of treating a patient by administering a pharmaceutical composition of the present

invention is also intended to encompass the administration of the afore-said bulk composition and individual dosage units.

"Halogen" means fluorine, chlorine, bromine, or iodine. Preferred are fluorine, chlorine and bromine.

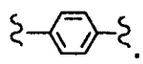
"Alkyl" means an aliphatic hydrocarbon group which may be straight or branched and comprising about 1 to about 20 carbon atoms in the chain. Preferred alkyl groups contain about 1 to about 12 carbon atoms in the chain. More preferred alkyl groups contain about 1 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkyl chain. "Lower alkyl" means a group having about 1 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. "Alkyl" may be unsubstituted or optionally substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being as described herein or independently selected from the group consisting of halo, alkyl, haloalkyl, spirocycloalkyl, aryl, cycloalkyl, cyano, hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, -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.

"Haloalkyl" means an alkyl as defined above wherein one or more hydrogen atoms on the alkyl is replaced by a halo group defined above.

"Heteroalkyl" means an alkyl moiety as defined above, having one or more carbon atoms, for example one, two or three carbon atoms, replaced with one or more heteroatoms, which may be the same or different, where the point of attachment to the remainder of the molecule is through a carbon atom of the heteroalkyl radical. Suitable such heteroatoms include O, S, S(O), $S(O)_2$, and -NH-, -N(alkyl)-. Non-limiting examples include ethers, thioethers, amines, hydroxymethyl, 3-hydroxypropyl, 1,2-dihydroxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-aminoethyl, 2-dimethylaminoethyl, and the like.

"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. More generally, the suffix "ene" on alkyl, aryl, hetercycloalkyl, etc. indicates a divalent moiety, e.g., $-CH_2CH_2-$ is ethylene, and  . is para-phenylene.

"Alkynyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon triple bond and which may be straight or branched and comprising about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkynyl groups have about 2 to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 4 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkynyl chain. "Lower alkynyl" means about 2 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. Non-limiting examples of suitable alkynyl groups include ethynyl, propynyl, 2-butynyl and 3-methylbutynyl. "Alkynyl" may be unsubstituted or optionally substituted by one or more substituents which may be the same or different, each substituent being independently selected from the group consisting of alkyl, aryl and cycloalkyl.

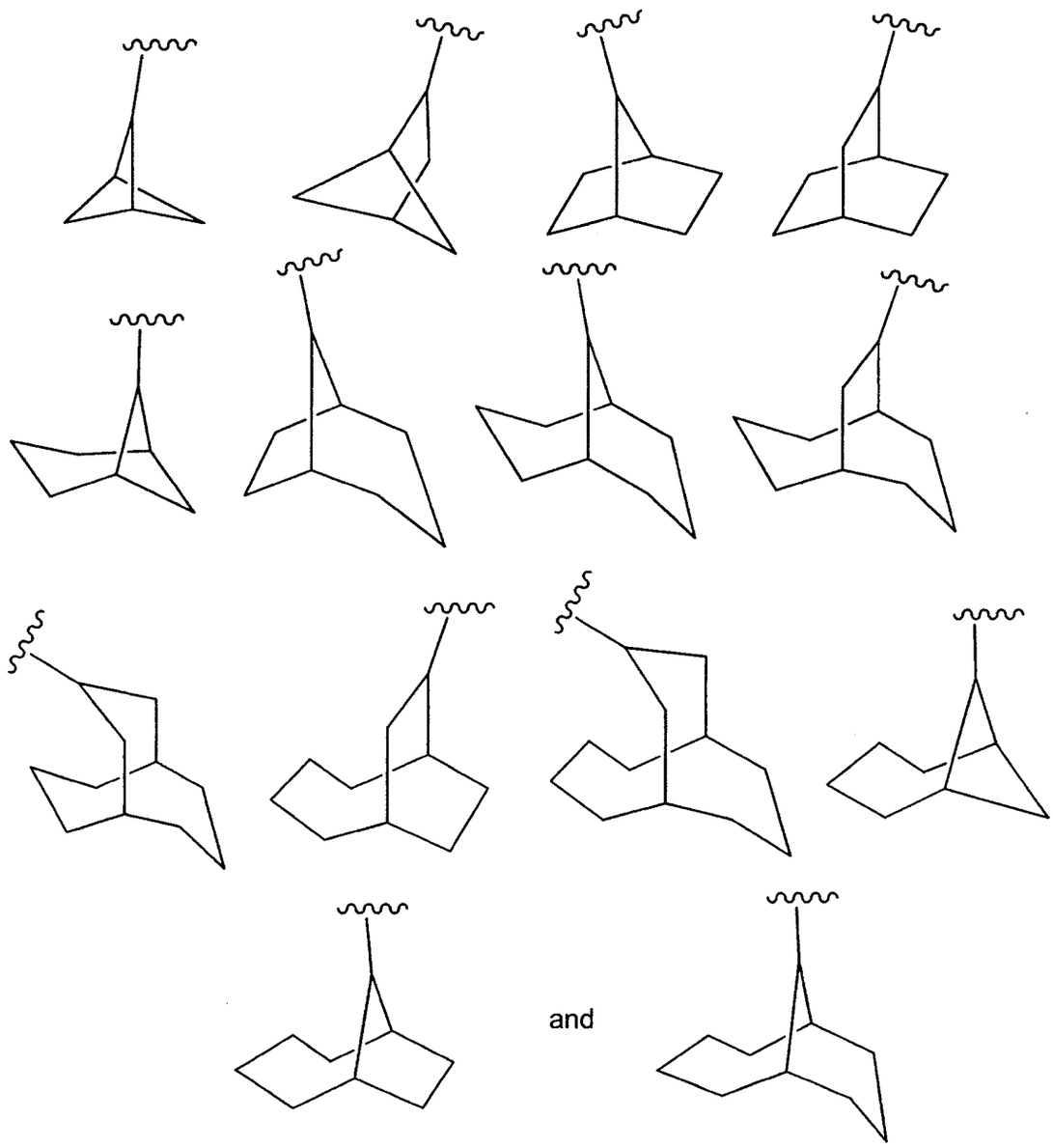
"Alkenylene" means a difunctional group obtained by removal of a hydrogen from an alkenyl group that is defined above. Non-limiting examples of alkenylene include –CH=CH-, $-C(CH_3)=CH-$, and $-CH=CHCH_2-$.

"Aryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 6 to about 14 carbon atoms, preferably about 6 to about 10 carbon atoms. The aryl group can be optionally substituted with one or more "ring system substituents"

which may be the same or different, and are as defined herein. Non-limiting examples of suitable aryl groups include phenyl and naphthyl.

"Heteroaryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 5 to about 14 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the ring atoms is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination. Preferred heteroaryls contain about 5 to about 6 ring atoms. The "heteroaryl" can be optionally substituted by one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. The prefix aza, oxa or thia before the heteroaryl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively, is present as a ring atom. A nitrogen atom of a heteroaryl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. "Heteroaryl" may also include a heteroaryl as defined above fused to an aryl as defined above. Non-limiting examples of suitable heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridone (including N-substituted pyridones), isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, oxindolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, quinolinyl, imidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, isoquinolinyl, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl and the like. The term "heteroaryl" also refers to partially saturated heteroaryl moieties such as, for example, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl and the like.

"Cycloalkyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms. Preferred cycloalkyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkyl can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined herein. Non-limiting examples of suitable monocyclic cycloalkyls include cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and the like. Non-limiting examples of suitable multicyclic cycloalkyls include 1-decalinyl, norbornyl, adamantyl and the like. Further non-limiting examples of cycloalkyl include the following:

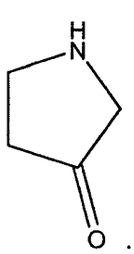


and

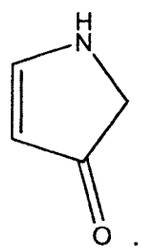
"Cycloalkenyl" means a non-aromatic mono or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms which contains at least one carbon-carbon double bond. Preferred cycloalkenyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkenyl can be optionally substituted with one or more "ring system substituents" which may be the same or different, and are as defined above. Non-limiting examples of suitable monocyclic

cycloalkenyls include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohepta-1,3-dienyl, and the like. Non-limiting example of a suitable multicyclic cycloalkenyl is norbornylenyl.

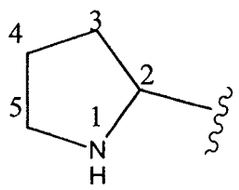
"Heterocycloalkyl" (or "heterocyclyl") means a non-aromatic saturated monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, 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. Thus, the term "oxide," when it appears in a definition of a variable in a general structure described herein, refers 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" also includes rings wherein =O replaces two available hydrogens on the same carbon atom (i.e., heterocyclyl includes rings having a carbonyl group in the ring). Such =O groups may be referred to herein as "oxo." An example of such a moiety is pyrrolidinone (or pyrrolidone):



"Heterocycloalkenyl" (or "heterocyclenyl") means a non-aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur atom, alone or in combination, and which contains at least one carbon-carbon double bond or carbon-nitrogen double bond. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. Preferred heterocyclenyl rings contain about 5 to about 6 ring atoms. The prefix aza, oxa or thia before the heterocyclenyl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively is present as a ring atom. The heterocyclenyl can be optionally substituted by one or more ring system substituents, wherein "ring system substituent" is as defined above. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclenyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable heterocyclenyl groups include 1,2,3,4-tetrahydropyridinyl, 1,2-dihydropyridinyl, 1,4-dihydropyridinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazolinyl, 2-pyrazolinyl, dihydroimidazolyl, dihydrooxazolyl, dihydrooxadiazolyl, dihydrothiazolyl, 3,4-dihydro-2H-pyranyl, dihydrofuranyl, fluorodihydrofuranyl, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenyl, dihydrothiophenyl, dihydrothiopyranyl, and the like. "Heterocyclenyl" also includes rings wherein =O replaces two available hydrogens on the same carbon atom (i.e., heterocyclyl includes rings having a carbonyl group in the ring). Example of such moiety is pyrrolidenone (or pyrrolone):

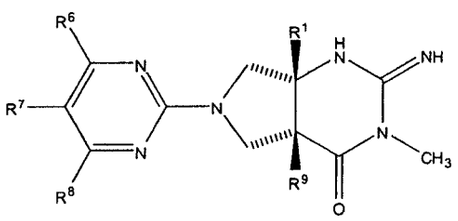


It should be noted that in hetero-atom containing ring systems of this invention, there are no hydroxyl groups on carbon atoms adjacent to a N, O or S, as well as there are no N or S groups on carbon adjacent to another heteroatom. Thus, for example, in the ring:

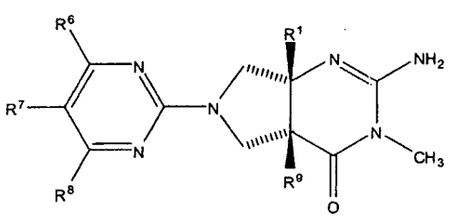


there is no -OH attached directly to carbons marked 2 and 5.

It should also be noted that tautomeric forms of the compounds of the invention are also contemplated as being within the scope of the invention. Thus, for example, the formulas:



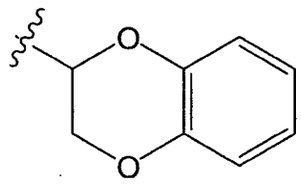
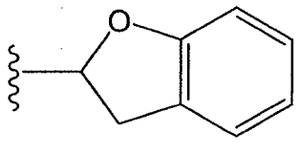
and



are considered equivalent in the various compounds of the invention.

"Arylcycloalkyl" (or "arylfused cycloalkyl") means a group derived from a fused aryl and cycloalkyl as defined herein. Preferred arylcycloalkyls are those wherein aryl is phenyl (which may be referred to as "benzofused") and cycloalkyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. The arylcycloalkyl can be optionally substituted as described herein. Non-limiting examples of suitable arylcycloalkyls include indanyl (a benzofused cycloalkyl) and 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl and the like. The bond to the parent moiety is through a non-aromatic carbon atom.

"Arylheterocycloalkyl" (or "arylfused heterocycloalkyl") means a group derived from a fused aryl and heterocycloalkyl as defined herein. Preferred arylheterocycloalkyls are those wherein aryl is phenyl (which may be referred to as "benzofused") and heterocycloalkyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. The arylheterocycloalkyl can be optionally substituted, and/or contain the oxide or oxo, as described herein. Non-limiting examples of suitable arylfused heterocycloalkyls include:


and


The bond to the parent moiety is through a non-aromatic carbon atom.

It is also understood that the terms "arylfused aryl", "arylfused cycloalkyl", "arylfused cycloalkenyl", "arylfused heterocycloalkyl", arylfused heterocycloalkenyl", "arylfused heteroaryl", "cycloalkylfused aryl", "cycloalkylfused cycloalkyl", "cycloalkylfused cycloalkenyl", "cycloalkylfused heterocycloalkyl", "cycloalkylfused heterocycloalkenyl", "cycloalkylfused heteroaryl, "cycloalkenylfused aryl", "cycloalkenylfused cycloalkyl", "cycloalkenylfused cycloalkenyl", "cycloalkenylfused heterocycloalkyl", "cycloalkenylfused heterocycloalkenyl", "cycloalkenylfused heteroaryl", "heterocycloalkylfused aryl", "heterocycloalkylfused cycloalkyl", "heterocycloalkylfused cycloalkenyl", "heterocycloalkylfused heterocycloalkyl", "heterocycloalkylfused heterocycloalkenyl", "heterocycloalkylfused heteroaryl", "heterocycloalkenylfused aryl", "heterocycloalkenylfused cycloalkyl", "heterocycloalkenylfused cycloalkenyl", "heterocycloalkenylfused heterocycloalkyl", "heterocycloalkenylfused heterocycloalkenyl", "heterocycloalkenylfused heteroaryl", "heteroarylfused aryl", "heteroarylfused cycloalkyl", "heteroarylfused cycloalkenyl", "heteroarylfused heterocycloalkyl", "heteroarylfused heterocycloalkenyl", and "heteroarylfused heteroaryl" are similarly represented by the combination of the groups aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl, and heteroaryl, as previously described. Any such groups may be unsubstituted or substituted with one or more ring system substituents at any available position as described herein.

"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. The term (and similar terms) may be written as "arylalkyl-" to indicate the point of attachment to the parent moiety.

Similarly, "heteroarylalkyl", "cycloalkylalkyl", "cycloalkenylalkyl", "heterocycloalkylalkyl", "heterocycloalkenylalkyl", etc., mean a heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl, etc. as described herein bound to a parent moiety through an alkyl group. Preferred groups contain a lower alkyl group. Such alkyl groups may be straight or branched, unsubstituted and/or substituted as described herein.

Similarly, "arylfused arylalkyl-", arylfused cycloalkylalkyl-, etc., means an arylfused aryl group, arylfused cycloalkyl group, etc. linked to a parent moiety through an alkyl group. Preferred groups contain a lower alkyl group. Such alkyl groups may be straight or branched, unsubstituted and/or substituted as described herein.

"Alkylaryl" means an alkyl-aryl- group in which the alkyl and aryl are as previously described. Preferred alkylaryls comprise a lower alkyl group. Non-limiting example of a suitable alkylaryl group is tolyl. The bond to the parent moiety is through the aryl.

"Cycloalkylether" means a non-aromatic ring of 3 to 7 members comprising an oxygen atom and 2 to 7 carbon atoms. Ring carbon atoms can be substituted, provided that substituents adjacent to the ring oxygen do not include halo or substituents joined to the ring through an oxygen, nitrogen or sulfur atom.

"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, adamantylpropyl, and the like.

"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.

"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.

"Heterocyclylalkyl" (or "heterocycloalkylalkyl") means a heterocyclyl moiety as defined above linked via an alkyl moiety (defined above) to a parent core. Non-limiting

examples of suitable heterocyclylalkyls include piperidinylmethyl, piperazinylmethyl and the like.

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

"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.

"Cyanoalkyl" means a NC-alkyl- group in which alkyl is as previously defined. Preferred cyanoalkyls contain lower alkyl. Non-limiting examples of suitable cyanoalkyl groups include cyanomethyl and 2-cyanoethyl.

"Acyl" means an H-C(O)-, alkyl-C(O)- or cycloalkyl-C(O)-, group in which the various groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl. Preferred acyls contain a lower alkyl. Non-limiting examples of suitable acyl groups include formyl, acetyl and propanoyl.

"Aroyl" means an aryl-C(O)- group in which the aryl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl. Non-limiting examples of suitable groups include benzoyl and 1- naphthoyl.

"Heteroaroyl" means an heteroaryl-C(O)- group in which the heteroaryl group is as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl. Non-limiting examples of suitable groups include pyridoyl.

"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.

"Alkyoxyalkyl" means a group derived from an alkoxy and alkyl as defined herein. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"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" (or "arylalkyloxy") means an aralkyl-O- group (an arylaklyl-O- group) in which the aralkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable aralkyloxy groups include benzyloxy and 1- or 2-naphthalenemethoxy. The bond to the parent moiety is through the ether oxygen.

"Arylalkenyl" means a group derived from an aryl and alkenyl as defined herein. Preferred arylalkenyls are those wherein aryl is phenyl and the alkenyl consists of about 3 to about 6 atoms. The arylalkenyl can be optionally substituted by one or more substituents. The bond to the parent moiety is through a non-aromatic carbon atom.

"Arylalkynyl" means a group derived from a aryl and alkenyl as defined herein. Preferred arylalkynyls are those wherein aryl is phenyl and the alkynyl consists of about 3 to about 6 atoms. The arylalkynyl can be optionally substituted by one or more substituents. The bond to the parent moiety is through a non-aromatic carbon atom.

"Alkylthio" means an alkyl-S- group in which the alkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable alkylthio groups include methylthio and ethylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Arylthio" means an aryl-S- group in which the aryl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable arylthio groups include phenylthio and naphthylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Aralkylthio" means an aralkyl-S- group in which the aralkyl group is as previously described. Non-limiting example of a suitable aralkylthio group is benzylthio. The bond to the parent moiety is through the sulfur.

"Alkoxycarbonyl" means an alkyl-O-CO- group. Non-limiting examples of suitable alkoxycarbonyl groups include methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Aryloxycarbonyl" means an aryl-O-C(O)- group. Non-limiting examples of suitable aryloxycarbonyl groups include phenoxycarbonyl and naphthoxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Aralkoxycarbonyl" means an aralkyl-O-C(O)- group. Non-limiting example of a suitable aralkoxycarbonyl group is benzyloxycarbonyl. The bond to the parent moiety is through the carbonyl.

"Alkylsulfonyl" means an alkyl-S(O_2)- group. Preferred groups are those in which the alkyl group is lower alkyl. The bond to the parent moiety is through the sulfonyl.

"Arylsulfonyl" means an aryl-S(O_2)- group. The bond to the parent moiety is through the sulfonyl.

“Spriocycloalkyl” means a cycloalkyl group attached to a parent moiety at a single carbon atom. Non-limiting examples of spirocycloalkyl wherein the parent moiety is a cycloalkyl include spiro [2.5] octane, spiro [2.4] heptane, etc. Non-limiting examples of spriocycloalkyl wherein the parent moiety is an The alkyl moiety linking fused ring systems (such as the alkyl moiety in heteroarylfused heteroarylalkyl-) may optionally be substituted with spirocycloalkyl or other groups as described herein. Non-limiting spirocycloalkyl groups include spirocyclopropyl, spriorcyclobutyl, spirocycloheptyl, and spirocyclohexyl.

The term “substituted” means that one or more hydrogens on the designated atom is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom’s normal valency under the existing circumstances is not exceeded, and that the substitution results in a stable compound. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds. By “stable compound’ or “stable structure” is meant a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

The term "optionally substituted" means optional substitution with the specified groups, radicals or moieties.

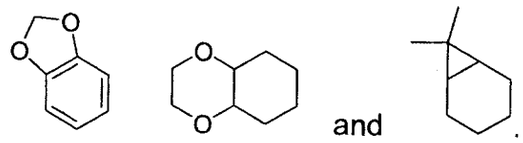
Substitution on a cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, arylfused cycloalkylalkyl- moiety or the like includes substitution on any ring portion and/or on the alkyl portion of the group.

When a variable appears more than once in a group, e.g., R^8 in $-N(R^8)_2$, or a variable appears more than once in a structure presented herein, the variables can be the same or different.

With reference to the number of moieties (e.g., substituents, groups or rings) in a compound, unless otherwise defined, the phrases "one or more" and "at least one" mean that there can be as many moieties as chemically permitted, and the determination of the maximum number of such moieties is well within the knowledge of those skilled in the art. With respect to the compositions and methods comprising the use of "at least one compound of the invention, e.g., of Formula (II)," one to three compounds of the invention, e.g., of Formula (II) can be administered at the same time, preferably one.

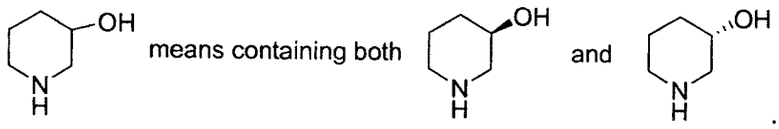
Compounds of the invention may contain one or more rings having one or more ring system substituents. "Ring system substituent" means a substituent attached to an aromatic or non-aromatic ring system which, for example, replaces an available hydrogen on the ring system. Ring system substituents may be the same or different, each being as described herein or independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, haloalkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, alkylaryl, heteroaralkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylalkynyl, alkylheteroaryl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, aryloxy, aralkoxy, acyl, aroyl, halo, nitro, cyano, carboxy, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, aralkylthio, heteroaralkylthio, cycloalkyl, heterocyclyl, -O-C(O)-alkyl, -O-C(O)-aryl, -O-C(O)-cycloalkyl, -C(=N-CN)-NH_2, -C(=NH)-NH_2, -C(=NH)-NH(alkyl), Y_1Y_2N-, Y_1Y_2N-alkyl-, $Y_1Y_2NC(O)$-, $Y_1Y_2NSO_2$- and $-SO_2NY_1Y_2$, wherein Y_1 and Y_2 can be the same or different and are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, and aralkyl. "Ring system substituent" may also mean a single moiety which

simultaneously replaces two available hydrogens on two adjacent carbon atoms (one H on each carbon) on a ring system. Examples of such moieties are rings such as heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, and heterocycloalkenyl rings. Additional non-limiting examples include methylene dioxy, ethylenedioxy, $-C(CH_3)_2-$ and the like which form moieties such as, for example:

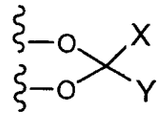


As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

The line ----,as a bond generally indicates a mixture of, or either of, the possible isomers, e.g., containing (R)- and (S)- stereochemistry. For example:



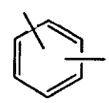
The wavy line ∿∿∿, as used herein, indicates a point of attachment to the rest of the compound. For example, each wavy line in the following structure:



2

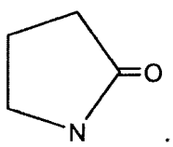
indicates a point of attachment to the core structure, as described herein.

Lines drawn into the ring systems, such as, for example:



indicate that the indicated line (bond) may be attached to any of the substitutable ring carbon atoms.

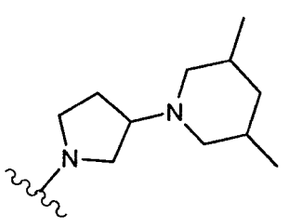
"Oxo" is defined as a oxygen atom that is double bonded to a ring carbon in a cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, or other ring described herein, e.g.,



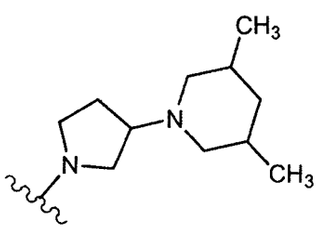
In this specification, where there are multiple oxygen and/or sulfur atoms in a ring system, there cannot be any adjacent oxygen and/or sulfur present in said ring system.

It is noted that the carbon atoms for compounds of the invention may be replaced with 1 to 3 silicon atoms so long as all valency requirements are satisfied.

As well known in the art, a bond drawn from a particular atom wherein no moiety is depicted at the terminal end of the bond indicates a methyl group bound through that bond to the atom, unless stated otherwise. For example:



represents



The term "purified", "in purified form" or "in isolated and purified form" for a compound refers to the physical state of said compound after being isolated from a synthetic process (e.g. from a reaction mixture), or natural source or combination thereof. Thus, the term "purified", "in purified form" or "in isolated and purified form" for a compound refers to the physical state of said compound (or a tautomer or stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, said stereoisomer, or said tautomer) 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 suitable for in vivo or medicinal use and/or characterizable by standard analytical techniques described herein or well known to the skilled artisan.

It should also be noted that any carbon as well as heteroatom with unsatisfied valences in the text, schemes, examples and Tables herein is assumed to have the sufficient number of hydrogen atom(s) to satisfy the valences.

When a functional group in a compound is termed "protected", this means that the group is in modified form to preclude undesired side reactions at the protected site when the compound is subjected to a reaction. Suitable protecting groups will be recognized by those with ordinary skill in the art as well as by reference to standard textbooks such as, for example, T. W. Greene *et al*, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design,* (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. The term "prodrug" means a compound (e.g, a drug precursor) that is transformed *in vivo* to yield a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms (e.g., by metabolic or chemical processes), such as, for example, through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, if a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as, for example, $(C_1–C_8)$alkyl, $(C_2$-$C_{12})$alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-

methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C_1-C_2)alkylamino(C_2-C_3)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C_1-C_2)alkyl, N,N-di (C_1-C_2)alkylcarbamoyl-(C1-C2)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C_2-C_3)alkyl, and the like.

Similarly, if a compound of the invention contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as, for example, (C_1-C_6)alkanoyloxymethyl, 1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C_1-C_6)alkanoyloxy)ethyl, (C_1-C_6)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C_1-C_6)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C_1-C_6)alkanoyl, α-amino(C_1-C_4)alkanyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate), and the like.

If a compound of the invention incorporates an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as, for example, R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently (C_1-C_{10})alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-aminoacyl, —C(OH)C(O)OY^1 wherein Y^1 is H, (C_1-C_6)alkyl or benzyl, —$C(OY^2)Y^3$ wherein Y^2 is (C_1-C_4) alkyl and Y^3 is (C_1-C_6)alkyl, carboxy (C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_4)alkyl or mono-N—or di-N,N-(C_1-C_6)alkylaminoalkyl, —$C(Y^4)Y^5$ wherein Y^4 is H or methyl and Y^5 is mono-N— or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl, and the like.

One or more compounds of the invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and

the like, and it is intended that the invention embrace both solvated and unsolvated forms. "Solvate" means a physical association of a compound of this invention with one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of suitable solvates include ethanolates, methanolates, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H_2O.

One or more compounds of the invention may optionally be converted to a solvate. Preparation of solvates is generally known. Thus, for example, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611 (2004) describe the preparation of the solvates of the antifungal fluconazole in ethyl acetate as well as from water. Similar preparations of solvates, hemisolvate, hydrates and the like are described by E. C. van Tonder *et al*, *AAPS PharmSciTech.*, 5(1), article 12 (2004); and A. L. Bingham *et al*, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). A typical, non-limiting, process involves dissolving the inventive compound in desired amounts of the desired solvent (organic or water or mixtures thereof) at a higher than ambient temperature, and cooling the solution at a rate sufficient to form crystals which are then isolated by standard methods. Analytical techniques such as, for example I. R. spectroscopy, show the presence of the solvent (or water) in the crystals as a solvate (or hydrate).

"Effective amount" 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 the invention can form salts which are also within the scope of this invention. Reference to a compound of the invention 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 the invention 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 invention may be formed, for example, by reacting a compound of the invention 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 mediurn followed by lyophilization.

Exemplary acid addition salts include acetates, ascorbates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, fumarates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, lactates, maleates, methanesulfonates, naphthalenesulfonates, nitrates, oxalates, phosphates, propionates, salicylates, succinates, sulfates, tartarates, thiocyanates, toluenesulfonates (also known as tosylates,) and the like. Additionally, acids which are generally considered suitable for the formation of pharmaceutically useful salts from basic pharmaceutical compounds are discussed, for example, by P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; and in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website). These disclosures are incorporated herein by reference thereto.

Exemplary basic salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as dicyclohexylamines, t-butyl amines, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. Basic nitrogen-containing groups may be quarternized with agents such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, and dibutyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others.

All such acid salts and base salts are intended to be pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention and all acid and base salts are considered equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

Pharmaceutically acceptable esters of the present compounds include the following groups: (1) carboxylic acid esters obtained by esterification of the hydroxy groups, in which the non-carbonyl moiety of the carboxylic acid portion of the ester grouping is selected from straight or branched chain alkyl (for example, acetyl, n-propyl, t-butyl, or n-butyl), alkoxyalkyl (for example, methoxymethyl), aralkyl (for example, benzyl), aryloxyalkyl (for example, phenoxymethyl), aryl (for example, phenyl optionally substituted with, for example, halogen, C_{1-4}alkyl, or C_{1-4}alkoxy or amino); (2) sulfonate esters, such as alkyl- or aralkylsulfonyl (for example, methanesulfonyl); (3) amino acid esters (for example, L-valyl or L-isoleucyl); (4) phosphonate esters and (5) mono-, di- or triphosphate esters. The phosphate esters may be further esterified by, for example, a C_{1-20} alcohol or reactive derivative thereof, or by a 2,3-di (C_{6-24})acyl glycerol.

Compounds of the invention, and salts, solvates, esters and prodrugs thereof, may exist in their tautomeric form (for example, as an amide or imino ether). All such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention.

The compounds of the invention may contain asymmetric or chiral centers, and, therefore, exist in different stereoisomeric forms. It is intended that all stereoisomeric forms of the compounds of the invention 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 the invention 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 the invention 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 the invention may exist in different tautomeric forms, and all such forms are embraced within the scope of the invention. Also, for example, all keto-enol and imine-enamine forms of the compounds are included in the invention.

All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts, solvates, esters and prodrugs of the compounds as well as the salts, solvates and esters of the prodrugs), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the absence of asymmetric carbons), rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention, as are positional isomers (such as, for example, 4-pyridyl and 3-pyridyl). (For example, if a compound of the invention incorporates a double bond or a fused ring, both the cis- and trans-forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention. Also, for example, all keto-enol and imine-enamine forms of the compounds are included in the invention.).

Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the *IUPAC* 1974 Recommendations. The use of the terms "salt", "solvate", "ester", "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate, ester and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, positional isomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

The present invention also embraces isotopically-labelled compounds of the present invention which are identical to those recited herein, but for the fact that one

or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl, respectively.

Certain isotopically-labelled compounds of the invention (e.g., those labeled with ^{3}H and ^{14}C) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^{3}H) and carbon-14 (i.e., ^{14}C) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^{2}H) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability (e.g., increased in vivo half-life or reduced dosage requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of the invention 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. Non-limiting examples of deuterated compounds of the invention are described hereinbelow.

Polymorphic forms of the compounds of the invention, and of the salts, solvates, esters and prodrugs of the compounds of the invention, are intended to be included in the present invention.

Suitable doses for administering compounds of the invention to patients may readily be determined by those skilled in the art, e.g., by an attending physician, pharmacist, or other skilled worker, and may vary according to patient health, age, weight, frequency of administration, use with other active ingredients, and/or indication for which the compounds are administered. Doses may range from about 0.001 to 500 mg/kg of body weight/day of the compound of the invention. In one embodiment, the dosage is from about 0.01 to about 25 mg/kg of body weight/day of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound. In another embodiment, the quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 1 mg to about 100 mg, preferably from about 1 mg to about 50 mg, more preferably from about 1 mg to about 25 mg,

according to the particular application. In another embodiment, 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.

As discussed above, 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.

When used in combination with one or more additional therapeutic agents, the compounds of this invention may be administered together or sequentially. When administered sequentially, compounds of the invention may be administered before or after the one or more additional therapeutic agents, as determined by those skilled in the art or patient preference.

If formulated as a fixed dose, such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described herein and the other pharmaceutically active agent or treatment within its dosage range.

Accordingly, in an aspect, this invention includes combinations comprising an amount of at least one compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester or prodrug thereof, and an effective amount of one or more additional agents described above.

The pharmacological properties of the compounds of this invention may be confirmed by a number of pharmacological assays. Certain assays are exemplified elsewhere in this document.

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.

In one embodiment, the compound is administered orally.

In some embodiments, it may be advantageous for the pharmaceutical preparation compring one or more compounds of the invention be prepared in a unit dosage form. In such forms, 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.

PREPARATIVE EXAMPLES

Compounds of the invention can be made using procedures known in the art. The following reaction schemes show typical procedures, but those skilled in the art will recognize that other procedures can also be suitable.

Where NMR data are presented, spectra were obtained on either a Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H), Varian Gemini-300 (300 MHz) or XL-400 (400 MHz), or Bruker AVANCE 300 or 500 MHz spectrometers and are reported as ppm (δ) down field from Me_4Si with number of protons, multiplicities, and coupling constants in Hertz indicated parenthetically. Where LC/MS data are presented, analyses were performed using an Applied Biosystems API-100 mass spectrometer and Shimadzu SCL-10A LC column: Alltech platinum C18, 3 micron, 33mm x 7mm ID; gradient flow: 0 min – 10% CH_3CN/0.1%TFA/water, 5 min – 95% CH_3CN/0.1%TFA/water, 7 min – 95% CH_3CN/0.1%TFA/water, 7.5 min – 10% CH_3CN/0.1%TFA/water, 9 min – stop; or with an Inertsil ODS-2 column; gradient flow: 0 min – 10% CH_3CN/0.05%TFA/water, 4 min – 100% CH_3CN/0.05%TFA/water, 2 min – 100% CH_3CN/0.05 %TFA/water. The observed parent ion is given. Optical rotation data was obtained on a Perkin Elmer 341 polarimeter and substrate concentration *c* is reported in mg/mL.

Techniques, solvents and reagents may be referred to by their following abbreviations:

Thin layer chromatography: TLC

High performance liquid chromatography: HPLC

ethyl acetate: AcOEt or EtOAc

methanol: MeOH

ether or diethyl ether: Et_2O

tetrahydrofuran: THF

Acetonitrile: MeCN

1,2-dimethoxyethane: DME

Trifluoroacetic acid: TFA

Dimethylacetamide: DMA

Dimethylformamide: DMF

Dimethylsulfoxide: DMSO

triethylamine: Et_3N or TEA

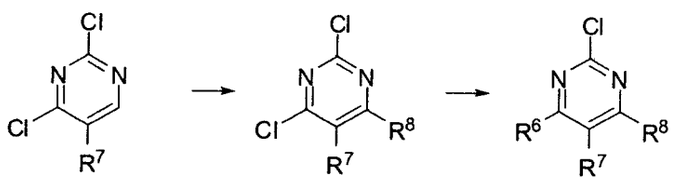
tert-Butoxycarbonyl: t-Boc or Boc

2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl: Teoc

nuclear magnetic resonance spectroscopy: NMR

liquid chromatography mass spectrometry: LCMS
high resolution mass spectrometry: HRMS
milliliters: mL
millimoles: mmol
microliters: μl
grams: g
milligrams: mg
centimeters: cm
room temperature (ambient, about 25°C): rt
Retention time: t_R
N-bromosuccinimide: NBS
Methyl magnesium bromide: MeMgBr
iron(III) acetylacetonate: $Fe(acac)_3$
Diphenylphosphoryl azide: DPPA
1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride: EDCI
Diisopropylethylamine: DIEA or iPr_2NEt
Diisopropylamine: iPr_2NH
2-(Trimethylsilyl)ethanol: TMSethanol
3-Chloroperoxybenzoic acid: mCPBA
n-Butyllithium: nBuLi
lithium diisopropylamide: LDA
[1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II): $PdCl_2dppf$
Palladium(II) acetate: $Pd(OAc)_2$
Methanesulfonyl chloride: $MeSO_2Cl$
Benzyl: Bn

Method A



A1 A2 A3

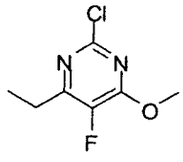
Method A, Step 1

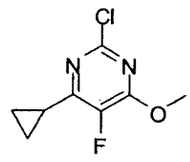
A literature procedure was adapted (M. Butters, J. Ebbs, S. P. Green, J. MacRae, M. C. Morland, C. W. Murtiashaw and A. J. Pettman *Organic Process Research & Development 2001*, **5**, 28-36). To a solution of 3.0 M MeMgBr in Et_2O (15 mL, 45 mmol, 1.5 equiv.) in THF (20 mL) was added a solution of **A1** (R^7 = F, 5 g, 30 mmol, 1 equiv.) in DME (20 mL) while maintaining the temperature below 15 °C. The resulting solution was stirred at 15 °C for 1 hour and then was cooled to 0 °C. A solution of Et_3N (4.17 mL, 30 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) was added slowly to the reaction mixture maintaining the internal temperature ~ 5 °C, then a solution of iodine (30 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) was added. The reaction mixture was quenched with water, warmed to rt, extracted with EtOAc and concentrated. The crude product was purified by silica gel column chromatography (CH_2Cl_2 / hexanes) to afford **A2** (R^8 = Me, R^7 = F) in 74% yield.

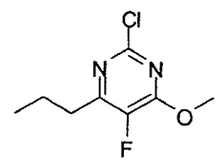
Method A, Step 2

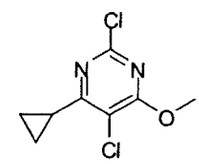
To a solution of **A2** (R^7 = F, R^8 = Me, 563 mg, 3.11 mmol) in THF (6 mL) was added 25% sodium methoxide in MeOH (671 mg) while cooling at 0 °C. The resulting solution was slowly warmed to rt over 1 hr and then diluted with water and extracted with EtOAc. The EtOAc extract was concentrated and the residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc / hexanes) to provide **A3** (R^6 = MeO, R^7 = F and R^8 = Me) in quantitative yield.

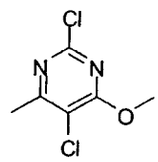
The following compounds were synthesized using similar methods:

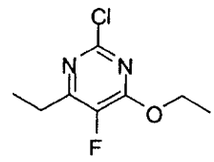

A4

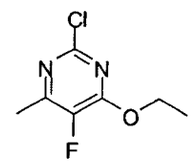

A5


A6

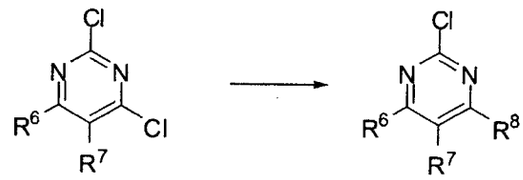

A7


A8


A9

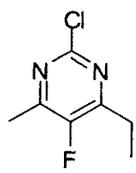

A10

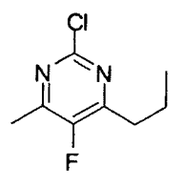
Method B

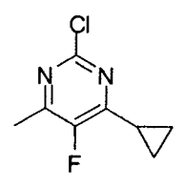

B1 **B2**

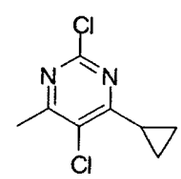
To a mixture of **B1** (R^6 = Me, R^7 = F; 2.34 g, 12 mmol, 1 equiv.) and $Fe(acac)_3$ (0.213 mg, 0.606 mmol, 0.05 equiv.) in THF (40 mL) was slowly added a solution of MeMgBr in THF (17 mL, 24 mmol, 2 equiv.) while cooling the reaction mixture at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 3 hours and then quenched with sat. aqueous NH_4Cl, and extracted with EtOAc. The organic layer was concentrated and the crude product was purified by silica gel column chromatography (EtOAc / hexanes) to provide **B2** (R^6 = R^8 = Me, R^7 = F) in 75% yield.

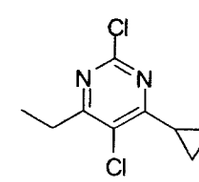
The following compounds were prepared by similar methods:


B3

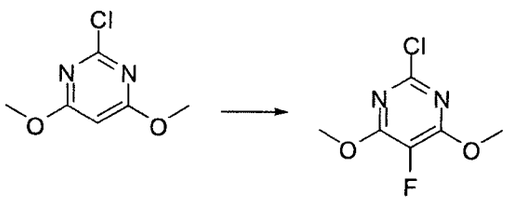

B4


B5


B6


B7

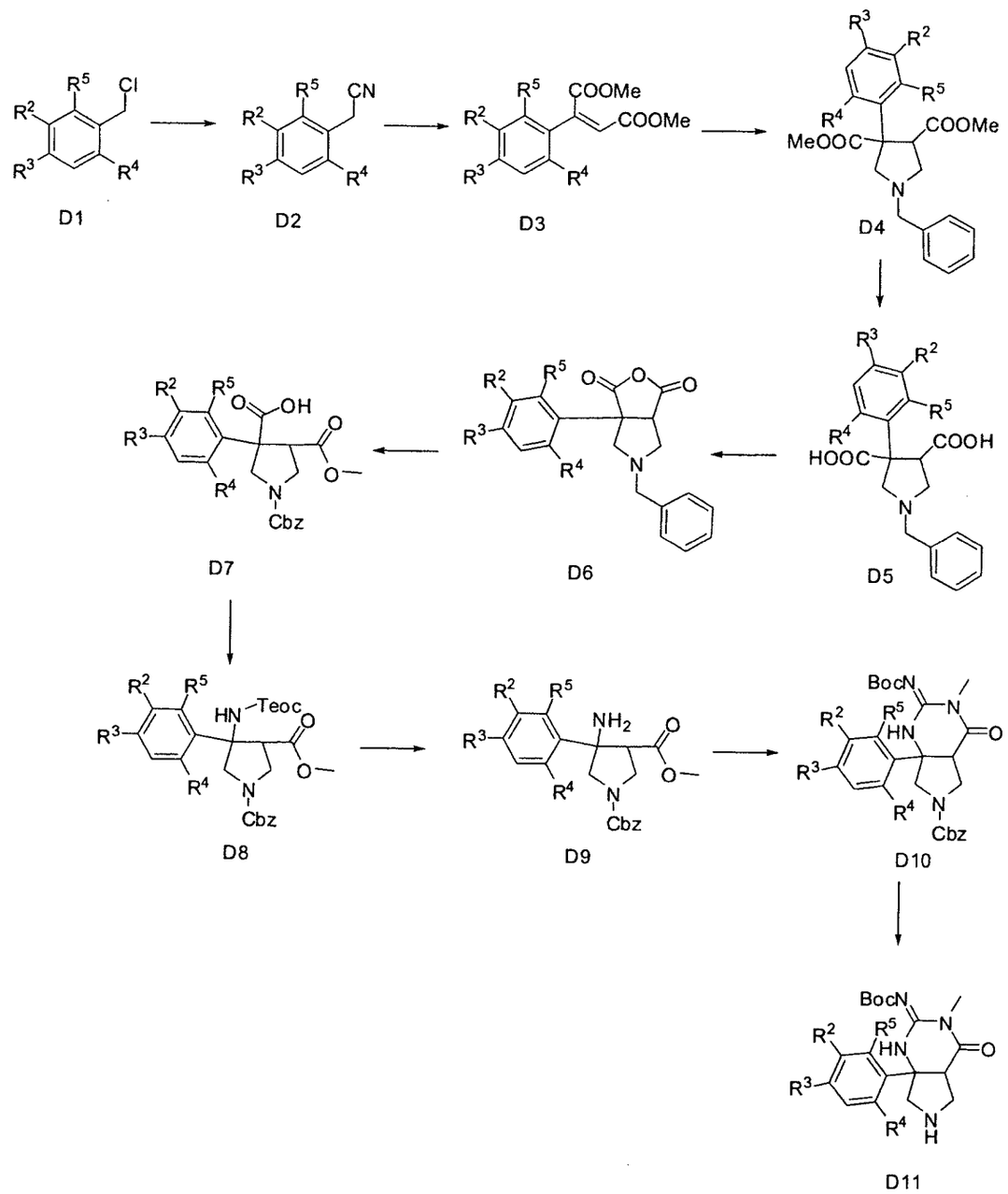
Method C



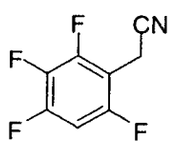
C1 C2

A round bottom flask containing anhydrous THF (8 mL) was cooled to 0 °C under N_2 with stirring, and nBuLi (2.5 M in hexane, 2.75 mL, 6.88 mmol) was added, followed by the addition of iPr_2NH (1.02 mL, 7.28 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes. To another round bottom flask was added 2-chloro-4,6-dimethoxypyrimidine **C1** (1.00 g, 5.73 mmol) and anhydrous THF (50 mL). The solution was cooled to -78 °C under N_2 with stirring, to which the above freshly prepared LDA solution was added via syringe pump over one hour. After the addition of LDA, N-fluorobenzenesulfonimide (2.70 g, 8.56 mmol) in 10 mL of anhydrous THF was added via syringe pump over 15 minutes. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 3 hours, then warmed to rt and stirred overnight. The reaction mixture was cooled to -78 °C, quenched with sat. aqueous NH_4Cl (20 mL), allowed to warm to rt and extracted with CH_2Cl_2 (3x50 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated and the residue was purified by silica gel chromatography (Analogix; EtOAc/hexane, 0-2%) to give **C2** (226 mg, 21%) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.99 (s).

Method D

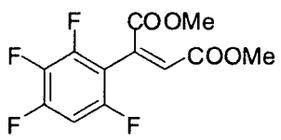


Method D, Step 1



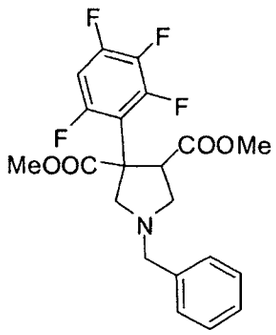
To a solution of 2,3,4,6-tetrafluorobenzyl chloride **D1** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$, 25 g, 126 mmol) in MeCN (200 mL) was added KCN (9.9 g, 1.2 equiv. 152 mmol) and the resulting solution was refluxed for 4 hours. Then the reaction mixture was cooled to rt, filtered through a pad of celite, and the filtrate was concentrated. The residue was purified via a silica gel column (EtOAc / hexanes) to yield the nitrile **D2** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) in 80% yield. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.89 (m, 1H), 3.72 (s, 2H).

Method D, Step 2



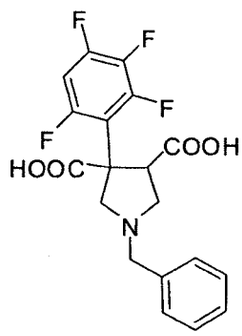
To a solution of nitrile **D2** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$, 50 g, 264 mmol) in 500 mL MeOH was added glyoxylic acid monohydrate (29.2 g, 1.2 equiv., 317 mmol). To this mixture was added K_2CO_3 (77.7 g, 2.1 equiv., 555 mmol) in several portions while cooling at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 minutes and then at rt until the reaction was complete. The resulting suspension was filtered, and filtrate was evaporated to yield a solid, which was dissolved in 10% concentrated H_2SO_4 in formic acid (500 mL) and refluxed until the hydrolysis of the nitrile was complete. The reaction mixture was then diluted with water, extracted with EtOAc and evaporated. The residue was dissolved in 5% concentrated H_2SO_4 in MeOH (500 mL) and the mixture was refluxed until diester formation was complete. The resulting solution was evaporated to dryness, diluted with water, extracted with EtOAc, and the organic layer was concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc / hexanes) to yield the diester **D3** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) in 41% yield. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.83 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.91-3.83 (m, 6H).

Method D, Step 3



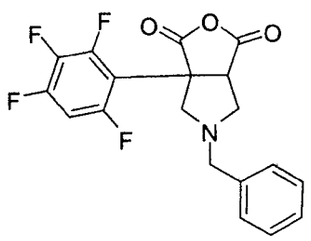
To a solution of diester **D3** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$, 8.0 g, 27.4 mmol) in THF (40 mL) was added N-methoxymethyl-N-trimethylsilylmethylbenzylamine (9.7 g, 41 mmol). To the resulting solution was added TFA (0.229 mL, 0.1 equiv., 2.98 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1hr, then the ice bath was removed and the resulting solution was allowed to stir at rt until the reaction was complete. The solution was evaporated to dryness and purified via a silica gel column (EtOAc / hexanes) to provide **D4** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) in 90% yield. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30 – 7.25 (m, 5H), 6.83 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 9H), 3.40 (m, 2H), 3.19 (m, 2H).

Method D, Step 4



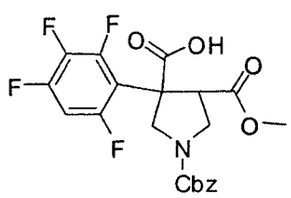
A solution of **D4** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$, 10 g) in 15% aqueous H_2SO_4 (100 mL) was heated under reflux for 24 hours or until the reaction was complete. The reaction mixture was cooled to rt and adjusted to pH 3 with 6N NaOH, and the resulting precipitate was collected and dried to give the product **D5** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$).

Method D, Step 5



To a flask containing 10 g of diacid **D5** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) was added acetic anhydride (25 mL) and the mixture was heated at 90 °C for 1 hour. Then the reaction mixture was evaporated to dryness to give compound **D6** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$).

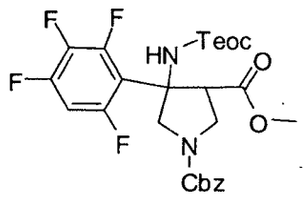
Method D, Step 6



The cyclic anhydride **D6** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL) and cooled to -78 °C. To this solution was added a 1:2 mixture of Et_3N and MeOH (10 mL). The reaction mixture was slowly warmed to rt, then evaporated to dryness.

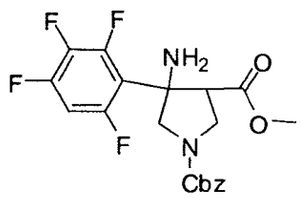
To a solution of this crude product (3 g) in MeOH (8 mL) was added 20% $Pd(OH)_2$ on carbon (800 mg, 0.20 equiv.) and the reaction mixture was stirred under an atmosphere of H_2 until the reaction was complete. The suspension was filtered through a pad of celite and the filtrate was evaporated to dryness. To a solution of the residue in THF (15 mL) was added benzyl chloroformate (1.23 mL, 1.5 equiv.) followed by Et_3N (2.4 mL, 3 equiv) at 0 °C. The resulting solution was warmed to rt over 30 minutes and stirred until the reaction was complete. The reaction mixture was washed with 1 N HCl and the aqueous solution was extracted with EtOAc. The combined organic layers were concentrated and the residue was purified with a silica gel column (MeOH / CH_2Cl_2) to obtain **D7** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) in 70% yield. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.34-7.31 (m, 5H), 6.83 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.6-4.4 (m, 1H), 3.95-3.64 (m, 7H).

Method D, Step 7



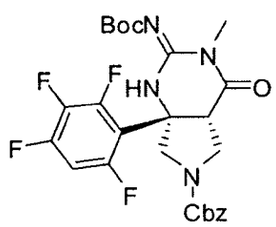
To a mixture of acid **D7** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$, 1.6 g, 3.5 mmol, 1 equiv.) in toluene (8 mL) was added DPPA (2 equiv., 7.03 mmol, 1.5 mL) followed by Et_3N (1.9 mL, 4 equiv., 14 mmol) and the resulting mixture was stirred at rt until the acid was consumed. Then TMSethanol (2 mL, 4 equiv., 14 mmol) was added and the resulting solution was heated at 125 °C for 1 hour. The reaction mixture was cooled to rt and concentrated. The residue was subjected to silica gel column chromatography (EtOAc / hexanes) to give compound **D8** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) which was used directly in the next step.

Method D, Step 8



To **D8** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) obtained from step 7 was added 4N HCl (50 mL) and the reaction mixture was stirred for 24 hours. The resulting solution was evaporated to dryness to give crude **D9** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$). ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.39-7.32 (m, 6H), 5.18 (s, 2H), 4.25-4.6 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 5H).

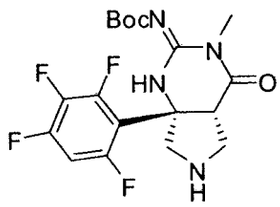
Method D, Step 9



enantiomer B

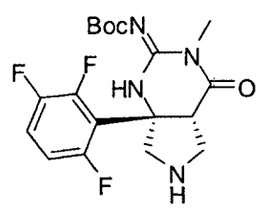
To a solution of **D9** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$, 1.4 g, 3.28 mmol, 1 equiv.) in DMF (8 mL) was added N-Boc-N'-methylthiourea (0.936 g, 4.92 mmol, 1.5 equiv.), EDCI (0.936 g, 4.92 mmol, 1.5 equiv.) and DIEA (2.85 mL, 16.4 mmol, 5 equiv.) and the resulting solution was stirred at rt until the reaction was complete. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water. The EtOAc layer was evaporated and the residue was purified by silica gel chromatography (EtOAc / hexanes). The enantiomers were separated by chiral HPLC (Chiracel AD, 50 mL/ min, 10% isopropanol / hexanes; enantiomer A, t_R = 8.4 min; enantiomer B, t_R = 10.5 min) to afford the separated enantiomers of **D10** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.6 (m, 1H), 7.37 (m, 5H), 6.85 (m, 1H), 5.2 (m, 2H), 4.6-4.4 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.25 (m, 3H).

Method D, Step 10



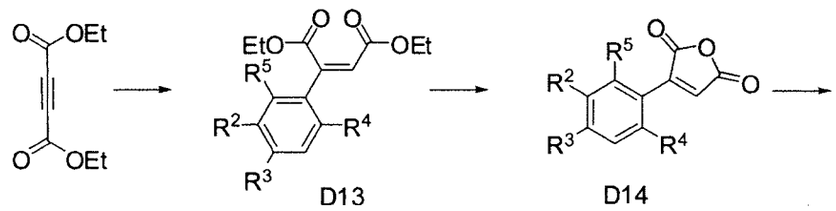
To a solution of **D10** (enantiomer B, t_R = 10.5 min., $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$, 350 mg) in MeOH (3 mL) was added of 20% $Pd(OH)_2/C$ (150 mg) and the resulting suspension was stirred under an atmosphere of H_2 at rt for 3 hours. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and the filtrate was evaporated to dryness to give **D11** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$).

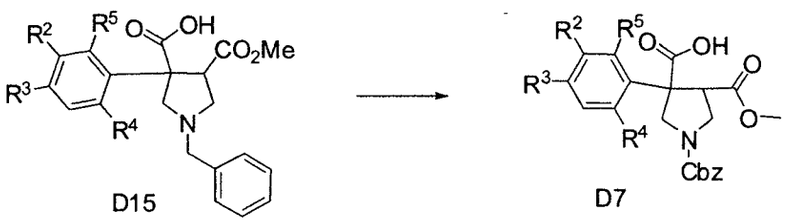
The following compound **D12** was synthesized using methods similar to Method D:



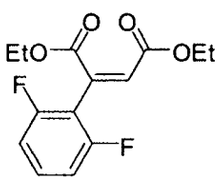
D12

Alternative Method for the Synthesis of D6:





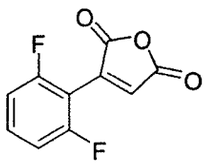
Alternative method D, Step 1



A flask was charged sequentially with diethylacetylene dicarboxylate (5.0 g, 29 mmol), 2,6-difluorophenylboronic acid (5.57 g, 35.3 mmol), 1,4-dioxane (90 mL), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (1.36 g, 1.18 mmol), and acetic acid (0.167 mL, 2.94 mmol). The resulting mixture was degassed by evacuation and back-fill with N_2 (3X) and was then immersed in an 80 °C oil bath. After 16h, the reaction was diluted with water and EtOAc and stirred vigorously until both phases cleared. The phases were separated and the aqueous portion was extracted twice with EtOAc. The combined organic portions were washed with sat. aq. $NaHCO_3$ and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude sample was subjected to column chromatography (330 g silica, 90 mL/min, 0% to 25% EtOAc/hexanes) to give **D13** ($R^4 = R^5 = F$; $R^2 = R^3 = H$; 2.85 g, 34%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.32 (m, 1H) 6.94 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.30 (t, J = 12.2 Hz, 2H) overlapping 4.26 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.32 (q, J = 12.2 Hz, 3H) overlapping 1.30 (q, J = 12.2 Hz, 3H).

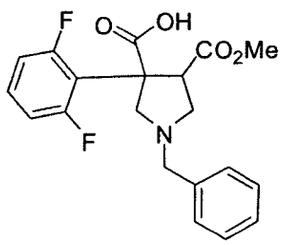
Alternative method D, Step 2.



A flask was charged with **D13** (R^4 = R^5 =F; R^2 = R^3 =H; 1.34 g, 4.71 mmol), THF (100 mL), water (25 mL), and lithium hydroxide monohydrate (0.99 g, 24 mmol). The resulting mixture was immersed in a 40 °C oil bath and stirred vigorously. After 18h at 40 °C, the reaction was cooled, diluted with 1N HCl and EtOAc, and stirred vigorously until both phases cleared. The phases were separated and the aqueous portion was extracted twice with THF/EtOAc (1/3). The combined organic portions were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated.

The above crude material was dissolved in acetic anhydride (25 mL, 260 mmol) and immersed in a 90 °C oil bath. After 90 min, the mixture was concentrated to a semi-solid and azeotroped once with toluene (50 mL) to give product **D14** (R^4 = R^5 =F; R^2 = R^3 =H; 1.0 g). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.53 (m, 1H), 7.09 (m, 3H).

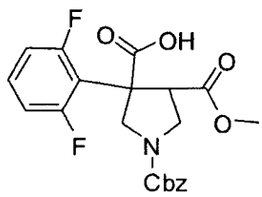
Alternative method D, Step 3.



To a 0 °C mixture of **D14** (R^4 = R^5 =F; R^2 = R^3 =H; 37.8 g, 180 mmol) and THF (400 mL) was added N-benzyl-N-methoxymethyl-N-(trimethylsilyl)methylamine (64.5 mL, 252 mmol) and then trifluoroacetic acid (1.39 mL, 18.0 mmol). The cooling bath

was removed and the mixture was allowed to stir. After 75 min, the reaction was immersed in a bath at -60 °C, and a pre-mixed solution of triethylamine (50.2 mL, 360 mmol) in methanol (180 mL) was added *via* dropping funnel over 15 min. The resulting mixture was allowed to warm to RT and stir for 2.5 days. At that time, some solid had crashed out and was isolated by filtration with ether washes. The filtrate was partially concentrated causing additional solid to precipitate that was isolated by filtration. A third batch of solid was obtained by filtration after the mother liquor was allowed to stand for one week. The combined yield for the three crops of product **D15** (R^4 = R^5 = F; R^2 = R^3 = H) was 48.4 g (56% as the triethylammonium salt). A portion of this material was converted to its HCl salt by treatment with 4N HCl/dioxane. MS: *m/e* = 376.1 (M+H).

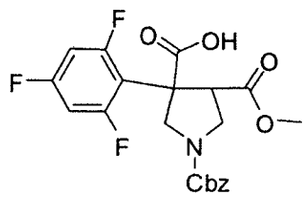
Alernative method D, Step 4.



A mixture of **D15** (R^4 = R^5 = F; R^2 = R^3 = H; 8.5 g, 18 mmol) and MeOH (250mL) was treated with 4N HCl / dioxane (100 mL) and concentrated. The resulting residue was then re-dissolved in MeOH (250 mL) and 20% palladium hydroxide on carbon (4.0 g) was added in two batches. The mixture was stirred vigorously, and the flask was evacuated and back-filled with H_2 from a balloon (3X). The reaction was then kept under the H_2 balloon for 3h. At that time, the flask was evacuated and back-filled with N_2 (2X), and the mixture was filtered through a Celite pad with copious MeOH washes. The filtrate was concentrated to give a crude product that was dissolved in THF (200mL) and treated with triethylamine (6.2 mL, 44 mmol). Dioxane (100 mL) was added, followed by benzyl chloroformate (3.0 mL, 21 mmol). After 1h, the reaction was diluted with 1N HCl and EtOAc and stirred vigorously until both phases cleared. The phases were separated and the aqueous portion was extracted with 1:1 THF:EtOAc (3X). The organic portions were combined, washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The crude sample was taken up in

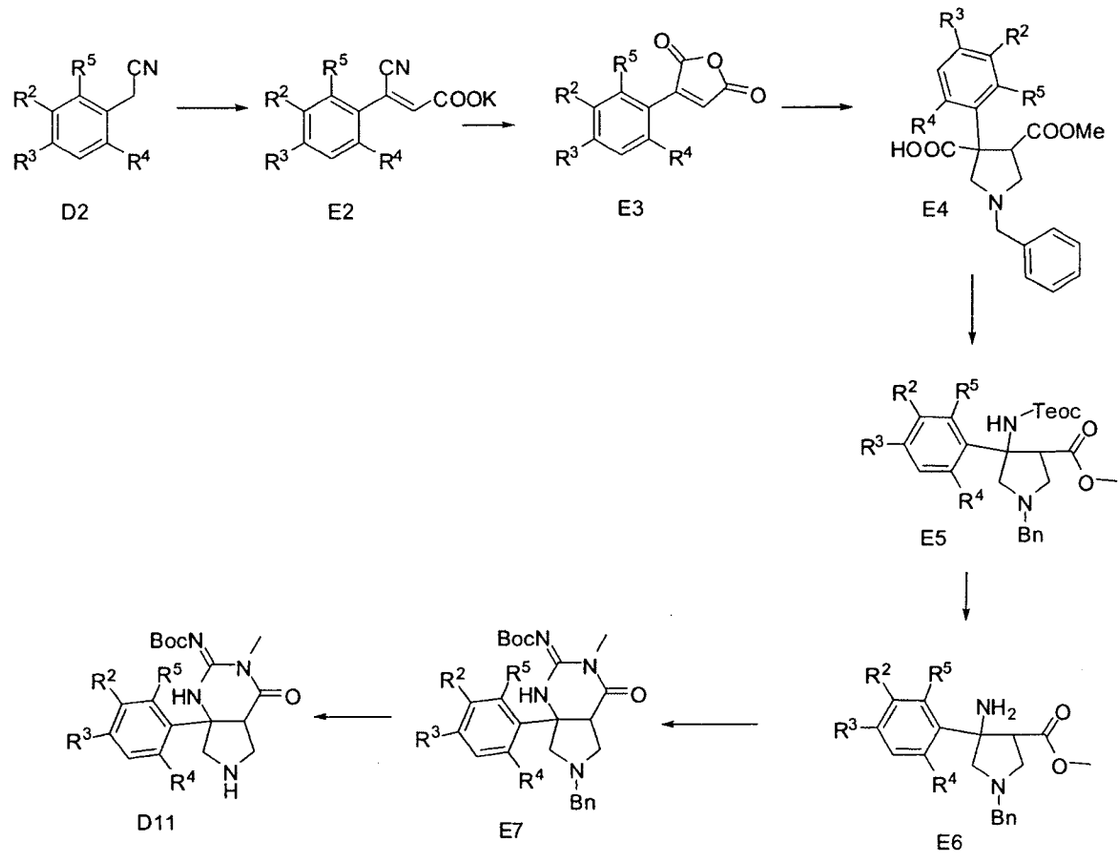
toluene (100 mL), re-concentrated, and subjected to column chromatography (330 g silica, 80 mL/min, 0% to 10% MeOH/DCM) to give **D7** ($R^4 = R^5 = F$; $R^2 = R^3 = H$; 4.8 g, 64%). ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.34 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 5.15 (dq, J_q = 12.0 Hz, J_d = 4.0 Hz, 2H), 4.63-4.51 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 16.0, 2.8 Hz, 1H), 3.71 (m, 3H).

The following compound was synthesized using similar methods to Alternative Method D: **D16**.

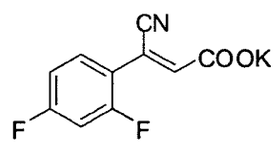


D16

Method E



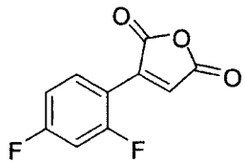
Method E, Step 1



To a round bottom flask was added **D2** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F, 75.0g, 0.490 mol), MeOH (3L) and glyoxylic acid (50 wt% in water, 81.8 mL, 1.5 equiv., 0.735 mol). The reaction mixture was then cooled in an ice-bath with stirring, and K_2CO_3 (169 g, 2.5 equiv., 1.2 mol) was added in portions. After the addition, the reaction mixture was heated to 70 °C and stirred overnight then allowed to cool to rt. The resulting white precipitate was collected by filtration and washed with cold water and MeOH to give **E2** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F) as a white solid after drying in a vacuum oven (108

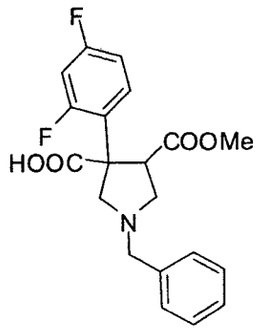
g, 89%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.51 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.84 (s, 1H).

Method E, Step 2



To a mixture of concentrated sulfuric acid (0.630 L) and 99% formic acid (8.37 L) at rt was added **E2** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F; 1424 g, 5.76 mol) in several portions over 15 min. The resulting solution was heated at reflux for 3 h and allowed to cool to rt overnight. The precipitated solid was collected by vacuum filtration and re-dissolved in toluene (1.5 L). The resulting solution was concentrated under reduced pressure to provide **E3** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F; 568 g, 47%) as a white solid. The filtrate from the reaction was then extracted with toluene (3 × 4 L) and the combined extracts concentrated under reduced pressure to afford additional **E3** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F; 569 g, 47%) as a white solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.43 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.02 (m, 1H).

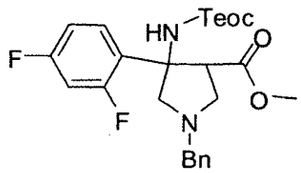
Method E, Step 3



A solution of **E3** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F; 252 g, 1.20 mol) in THF (800 mL) was cooled to 0–5 °C in an ice/brine bath and TFA (20 mL, 0.260 mol) was then added. A solution of N-(methoxymethyl)-N-(trimethylsilylmethyl)benzylamine (80%

pure, 455 g, 1.50 mol) in THF (300 mL) was then added dropwise to the reaction flask over 2 h. The internal temperature was monitored and kept below 15 °C. Upon completion of the addition, the cold bath was removed and the reaction was warmed to rt. The clear orange solution was stirred for 18 h and then the solvents were removed under reduced pressure. Methanol (1.10 L) was added and the reaction mixture was stirred overnight. After this time, the resultant solid was collected by vacuum filtration, washed with methanol (400 mL) and diethyl ether (500 mL) and dried to give **E4** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F, 257 g, 57%) as an off-white solid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.63 (m, 1H), 7.30-7.06 (m, 7H), 3.73 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.97 (m, 1H). MS *m/e* 376.11 (M^+).

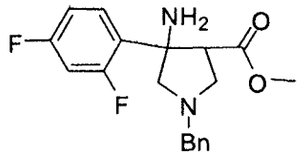
Method E, Step 4



Triethylamine (67.4 g, 0.666 mol) was added to a stirred slurry of **E4** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F; 250 g, 0.666 mol) in anhydrous toluene (2.22 L). The resulting suspension was stirred at rt for 10 min. After this time, DPPA (202 g, 0.733 mol) was added. The reaction mixture was then heated to about 63–66 °C and stirred at this temperature for 30 min. The reaction mixture was cooled to 40–50 °C and acetic acid (40.0 g, 0.666 mol) added, followed by addition of 2-(trimethylsilyl)ethanol (118 g, 0.998 mol). The resulting mixture was then heated to gentle reflux and stirred at gentle reflux overnight. The reaction mixture was cooled to rt and concentrated under reduced pressure. Ethyl acetate (1 L) was added to the residue and the suspension was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (2 × 800 mL). The combined aqueous layers were back extracted with ethyl acetate (400 mL). The combined organic layers were washed with brine (600 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography (silica, 15% EtOAc/heptane) to afford **E5** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F; 155 g, 48%) as a light yellow oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$)

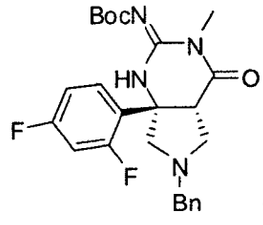
δ 7.56 (m, 1H), 7.32 (m, 5H), 6.82 (m, 3H), 4.08 (m, 2H), 3.76 (d, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (d, 1H), 3.40 (t, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.01 (m, 2H), 0.98 (m, 1H), 0.02 (s, 9H). MS *m/e* 491.11 (M^+).

Method E, Step 5



A 4 M HCl solution in 1,4-dioxane (313 mL, 1.25 mol) was added to **E5** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F; 68.0 g, 0.139 mol). The resulting solution was stirred at rt overnight. After this time, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to a syrup and basified to pH 9 by slow addition of saturated aqueous sodium carbonate. The resulting suspension was extracted with ethyl acetate (4 × 300 mL). The combined extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was further dried under high vacuum for 30 min to give the crude amine **E6** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F) that was used directly in the next step. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.31 (m, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.90 (m, 2H), 6.19 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.71 (s, 3H).

Method E, Step 6

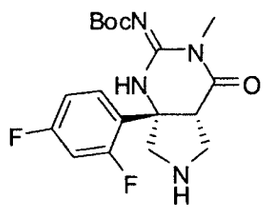


enantiomer B

To the solution of the crude amine **E6** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F) obtained in Step 5 in anhydrous DMF (700 mL) was added *N,N*-diisopropylethylamine (97.0 mL, 0.556 mol), N-Boc-N'-methyl thiourea (33.6 g, 0.177 mol), and EDCI (42.4 g, 0.221 mol) and the reaction mixture stirred at 30 °C for 24 h. After this time, the reaction mixture was cooled to rt, diluted with ethyl acetate (1.5 L), and washed sequentially with water (4 × 800 mL) and brine (500 mL). The organic layer was dried over

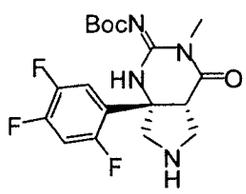
anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (silica gel, 15% ethyl acetate/heptane) to afford racemic **E7** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F; 41.1 g, 63%) as a white solid. The enantiomers of racemic **E7** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F) were separated by chiral HPLC (20 □m Chiralpak AD column, 5 cm x 50 cm (Chiral Technologies, Inc.) 40 mL/minute, 95% hexane/isopropanol; enantiomer A, t_R = 34 min.; enantiomer B, t_R = 65 min) to afford the separated enantiomers of **E7** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.39 (m, 5H), 7.31 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.79 (t, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.37 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 1.63 (s, 9H). MS *m/e* 471.11 (M^+).

Method E, Step 7

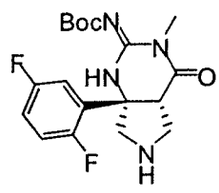


To a round bottom flask was added **E7** (enantiomer B, R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F; 3.57 g, 7.44 mmol), 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.97 g) and MeOH (30 mL) and the mixture was degassed under vacuum and purged with N_2. The reaction mixture was stirred under an atmosphere of H_2 at rt overnight and filtered through celite. The celite was washed with MeOH and the combined filtrate and washings were evaporated to give **D11** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F; 2.63 g, 91%) which was used without further purification. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30 (m, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), δ 1.60 (s, 9H). MS *m/e* 381.21 (M^+).

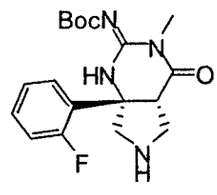
The following compounds were synthesized using methods similar to Method E.



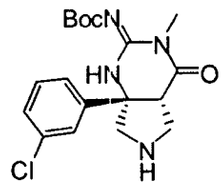
E8



E9

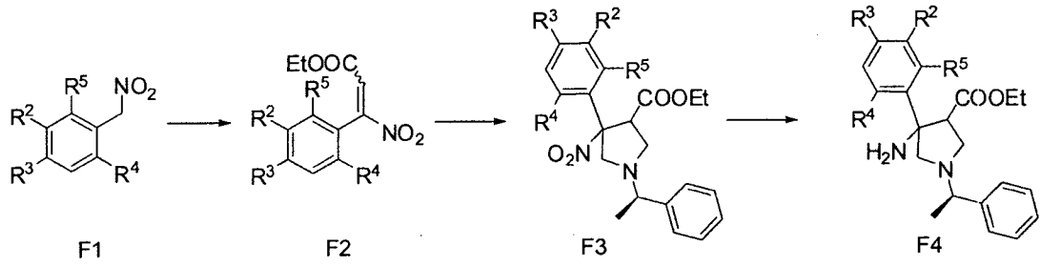


E10

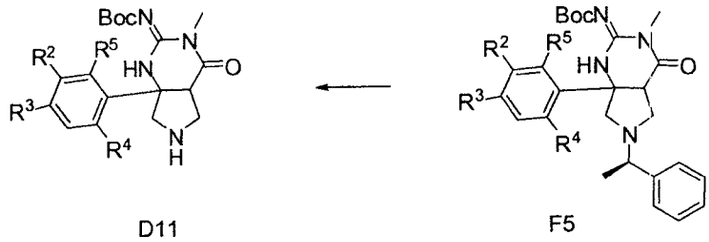


E11

Method F

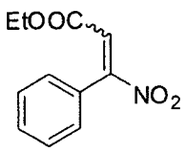


F1 F2 F3 F4



D11 F5

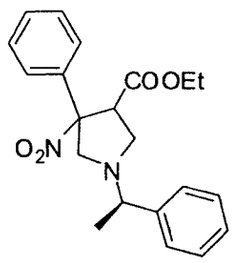
Method F, Step 1



To a round bottom flask was added (nitromethyl)benzene **F1** (R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H, 3.93 g, 28.6 mmol), 50% ethyl glyoxylate/toluene (6.20 mL, 31.5 mmol), Amberlyst-21 (2.00 g) and THF (20 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 18 hours and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo and the resultant crude adduct (5.79 g, 85%) was used in the next step without further purification. To a

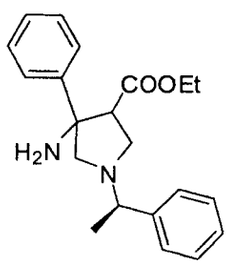
round bottom flask containing the crude adduct (1.29 g, 5.41 mmol) was added CH_3SO_2Cl (1.30 mL, 16.2 mmol), Et_3N (2.30 mL, 16.2 mmol) and CH_2Cl_2 (20 mL) at -20 °C. The reaction mixture was warmed to rt and stirred overnight, then poured into H_2O and extracted with CH_2Cl_2 (3x100 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated, and the residue was separated by slica chromatography (Analogix IntelliFlash 280, EtOAc/hexane) to afford **F2** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$, Z isomer; 237 mg and E isomer; 676 mg, 56%) as white solids.

Method F, Step 2



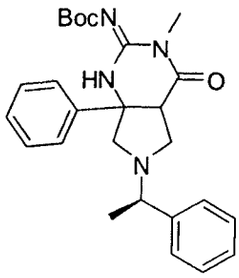
To a round bottom flask was added a mixture of **F2** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ as an E/Z mixture, 4.12 g, 18.3 mmol), *(R)*-N-(methoxymethyl)-N-(1-phenylethyl)-N-trimethylsilylmethylamine (5.61 g, 22.3 mmol) and CH_2Cl_2 (50 mL). The reaction mixture was then cooled to 0°C, and TFA (3.4 mL) was added dropwise. After the addition, the reaction was warmed to rt and stirred overnight. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and partitioned between sat. aqueous $NaHCO_3$ and CH_2Cl_2. The organic layer was dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The residue was purified by column silica gel chromatography (Analogix; EtOAc/hexane; 0-50%) to give **F3** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$) as a colorless oil (5.67g, 84%).

Method F, Step 3



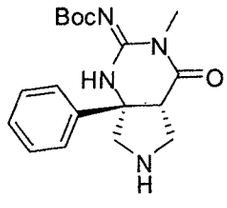
To a round bottom flask was added **F3** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$, 5.67g, 15.4 mmol), MeOH (200 mL), and $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (7.32 g, 30.8 mmol). To the stirred mixture cooled to 0°C was added $NaBH_4$ (2.33 g, 61.6 mmol) in portions. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 35 minutes, and additional $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (3.66g) and $NaBH_4$ (1.67 g) were added. The reaction mixture was stirred for 20 minutes, poured into cold H_2O (~100 mL) and filtered through celite. The filter pad was washed with CH_2Cl_2. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x100 mL) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated to give **F4** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$, 3.67 g) which was used in the next step without further purification.

Method F, Step 4



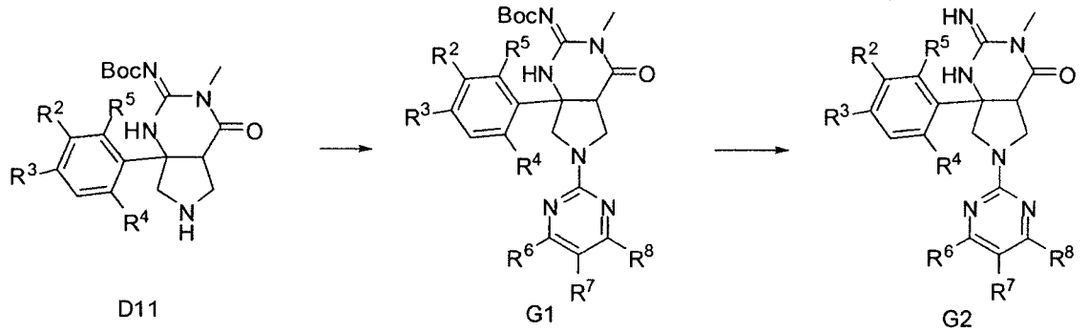
To a round bottom flask was added crude **F4** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$, 3.67 g), N-Boc-N'- methylthiourea (2.27 g, 11.9 mmol), EDCI (3.11 g, 16.2 mmol), DIEA (5.6 mL, 32.4 mmol) and DMF (50 mL). The reaction mixture was stirred at rt for about 4 days and poured into cold water (100 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x100 mL) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 filtered, and evaporated. The residue was separated by silica gel column chromatography (Analogix, EtOAc/Hexane=0-20%) to give **F5** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$, 440 mg, 0.98 mmol, 6.4% for two steps).

Method F, Step 5

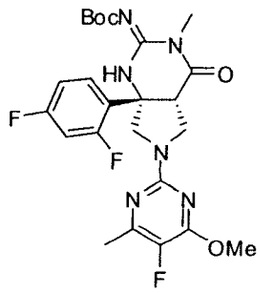


Following a method similar to Method E, Step 7, compound **D11** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$) was obtained from compound **F5** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$).

Method G

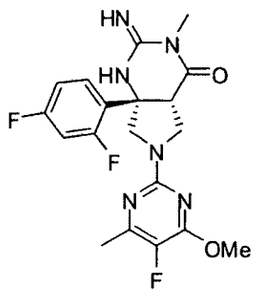


Method G, Step 1



To a flame-dried and N_2 purged flask was added **A3** (R^6 = OMe, R^7 = F, R^8 = Me; 765 mg, 4.33 mmol), 2'-(di-*tert*-butylphosphino)-N,N-dimethylbiphenyl-2-amine (63 mg, 0.18 mmol), $Pd(OAc)_2$ (37 mg, 0.167 mmol) and sodium *tert*-butoxide (705 mg, 7.33 mmol) in one portion. Then a solution of **D11** ($R^2 = R^4 = H$, $R^3 = R^5 = F$; prepared from **E7**, enantiomer B (Method E); 1.27 g, 3.33 mmol) in anhydrous toluene (10 mL) was added. The reaction mixture was heated at 100 °C in an oil bath with stirring for 30 min then cooled to rt. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (100 mL) and acidified with 5% aqueous citric acid. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (50 mL). The combined organic layers were washed with satd. aqueous $NaHCO_3$ and brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The crude mixture was purified by silica gel chromatography (hexane, then 0-15% EtOAc/hexane) to afford the product **G1** ($R^2 = R^4 = H$, $R^3 = R^5 = F$, R^6 = OMe, R^7 = F, R^8 = Me 1.30 g, 75%).

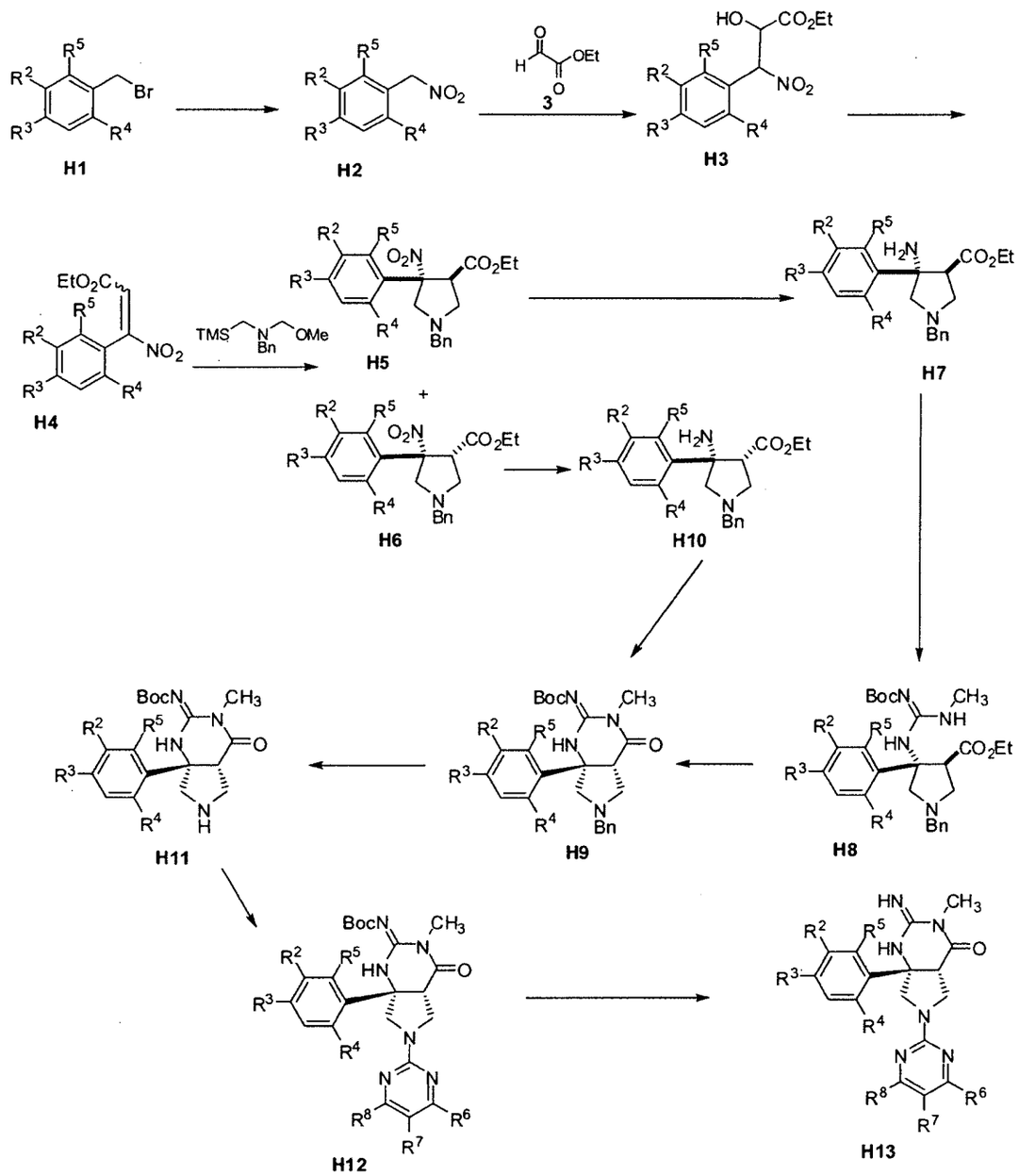
Method G, Step 2:



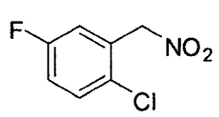
Example 1

A mixture of **G1** (R^2 = R^4 = H, R^3 = R^5 =F, R^6 = OMe, R^7 = F and R^8 = Me, 634 mg) and 20% TFA/CH_2Cl_2 (10 mL,) was stirred at rt for 4 hours and then concentrated in vacuo. The concentrated residue was purified by HPLC (C18 column, MeCN/H_2O (with 0.1% HCOOH) gradient from 10-90%, 35 mL/min) to give **G2** (R^2 = R^4 = H, R^3 = R^5 = F, R^6 = OMe, R^7 = F, R^8 = Me; **Example 1**, 566 mg, 78% yield) as the formate salt. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.35 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 4.50 (d, 1H, *J*=12.4 Hz), 4.28 (t, 1H, *J*=10.4 Hz), 4.02 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (t, 1H, *J*=10.8 Hz), δ 3.34 (s, 3H), δ 2.29 (d, 3H, *J*=2.8 Hz). MS *m/e* 421.12 (M^+).

Method H

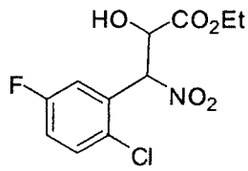


Method H, Step 1



A solution of **H1** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 29.9 g, 134 mmol) in diethyl ether (55 mL) was added dropwise via an addition funnel to a stirred slurry of silver nitrite (35.0 g, 227 mmol) in diethyl ether (130 mL) at 0 °C. After addition was complete, the mixture was stirred at 0 °C to rt over 1 h, and then at rt for 18 h. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was purified by column chromatography (silica, 0–15% EtOAc/heptane) to afford **H2** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 19.5 g, 77%) as a colorless oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 7.21–7.11 (m, 2H), 5.57 (s, 2H).

Method H, Step 2

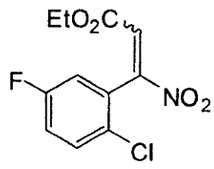


To a solution of ethyl glyoxalate (50% in toluene, 40 mL, 202 mmol) and **H2** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 19.2 g, 101 mmol) was added Amberlyst A-21 (15 g) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 20 min and then at rt for 18 h. After this time, the mixture was filtered and the filtrate concentrated. The residue was purified by column chromatography (silica, 0–50% EtOAc/heptane) to afford **H3** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 24.4 g, 83%, 5:3 mixture of isomers) as a colorless oil.

Major isomer: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58–7.39 (m, 2H), 7.17–7.11 (m, 1H), 6.42 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 5.3, 3.2 Hz, 1H), 4.40–4.21 (m, 2H), 3.58 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.33–1.21 (m, 3H).

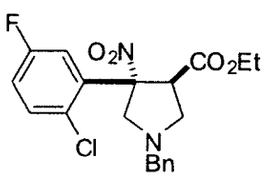
Minor isomer: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58–7.39 (m, 2H), 7.17–7.11 (m, 1H), 6.37 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.29 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.40–4.21 (m, 2H), 3.35 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.33–1.21 (m, 3H).

Method H, Step 3

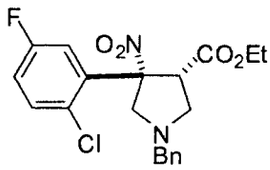


Trifluoromethanesulfonyl chloride (7.81 g, 68.2 mmol) was added to a solution of **H3** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 18.0 g, 61.7 mmol) in methylene chloride (140 mL) at –5 °C, followed by dropwise addition of a solution of triethylamine (26.0 mL, 187 mmol) in methylene chloride (20 mL) over 30 min. The mixture was stirred at –5 °C for 1 h and it was poured slowly into ice water (400 mL) and then extracted with methylene chloride (250 mL). The organic layer was washed with 1 N hydrochloric acid (2 × 200 mL) and brine (200 mL), dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to afford **H4** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 12.9 g, 76%) as a yellow oil that was used in the next step without further purification: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48–7.43 (m, 2H), 7.19 (ddd, *J* = 16.6, 7.8, 3.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

Method H, Step 4



H5



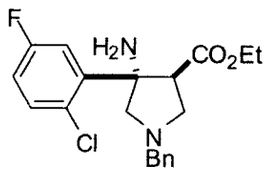
H6

N-benzyl-1-methoxy-*N*-[(trimethylsilyl)methyl]methanamine (~80%, 16.0 g, 54.0 mmol) was added to a solution of **H4** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 12.0 g, 43.9 mmol) in THF (90 mL) at 0 °C followed by dropwise addition of a solution of TFA (0.90 mL, 12.1 mmol) in THF (10 mL) over 15 min. The mixture was stirred at 0 °C for 20 min and then at rt for 18 h. After this time, saturated sodium bicarbonate (200 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (200 mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (silica, 0–30% EtOAc/heptane) to afford **H5** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; yellow solid, 6.25 g, 36%) and **H6** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; yellow oil, 5.62 g, 32 %).

H5: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.17 (m, 6H), 7.15 (dd, *J* = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 16.0, 7.2, 2.9 Hz, 1H), 4.91 (ddd, J = 13.6, 4.9, 1.4 Hz, 1H), 3.86 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.81–3.78 (m, 3H), 3.66 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

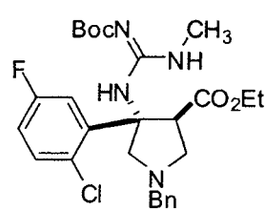
H6: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (dd, *J* = 10.1, 2.8 Hz, 1H), 7.40–7.20 (m, 6H), 7.07 (ddd, *J* = 16.0, 7.2, 2.9 Hz, 1H), 4.26–4.12 (m, 3H), 4.01 (dd, *J* = 10.9, 6.8 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.34–3.20 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Method H, Step 5



A solution of **H5** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 3.40 g, 8.30 mmol) in 1,4-dioxane (3 mL) and ethanol (60 mL) was subjected to hydrogenation conditions (H_2, 40 psi) over Raney nickel (slurry in H_2O, washed with ethanol before use, 2.0 g) for 2.5 h. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was purified by column chromatography [silica, 3–95% EtOAc (with 1% Et_3N)/heptane] to afford **H7** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 2.70 g, 87%) as a colorless oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40–7.24 (m, 6H), 6.94–6.85 (m, 2H), 3.90–3.76 (m, 4H), 3.72 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 3.50 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.67–2.60 (m, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

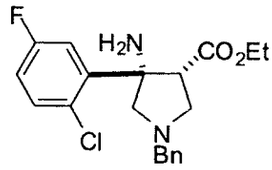
Method H, Step 6



To a solution of **H7** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 3.15 g, 8.36 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (4.4 mL, 25.2 mmol) in DMF (70 mL) was added N-Boc-N'-

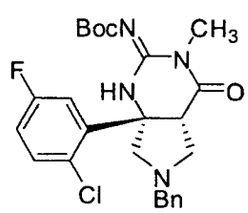
methylthiourea (3.20 g, 16.8 mmol), followed by 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (4.80 g, 25.0 mmol). The mixture was stirred at rt for 18 h. After this time, the reaction mixture was diluted with EtOAc (300 mL) and washed with 5% LiCl aqueous solution (3 × 200 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica, 0–50% EtOAc/heptane) to afford **H8** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 4.00 g, 90%) as a white solid: ESI MS *m/z* 533 [M + H]$^+$.

Method H, Step 7



To a solution of **H6** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 5.28 g, 13.0 mmol) in isopropanol (120 mL) at 0 °C was added 2 N hydrochloric acid (70 mL) followed by zinc dust (14.0 g, 214 mmol) in small portions and the mixture was stirred at rt for 3 h. After this time, the reaction was quenched by slow addition of saturated aqueous sodium bicarbonate (200 mL) and EtOAc (300 mL). The mixture was stirred at rt for 15 min and then the organic layer was separated and washed with brine (200 mL), dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to afford **H10** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 3.70 g) as a pale yellow oil, that was used in the next step without further purification: ESI MS *m/z* 377 [M + H]$^+$.

Method H, Step 8

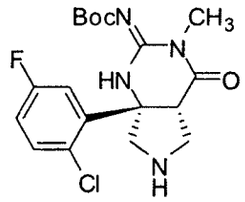


To a solution of compound **H8** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 4.00 g, 7.50 mmol) in THF (120 mL) at 0 °C was added potassium *tert*-butoxide (1.60 g, 14.3 mmol) and the

mixture was stirred at 0 °C for 30 min. After this time, brine (200 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (3 × 200 mL). The organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica, 0–50% EtOAc/heptane) to afford the product as a racemic mixture (2.40 g, 66%). Chiral separation on a preparative Chiralpak AD column (eluent: 99:1 heptane/isopropanol with 0.1% diethylamine) afforded the product enantiomer **H9** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 0.930 g, 25%) as a white solid: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.54 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 1H), 7.34–7.28 (m, 5H), 7.06–6.96 (m, 2H), 3.84–3.71 (m, 3H), 3.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.38 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.98 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H).

Alternatively, racemic product **H9** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 1.20 g, 26%) was prepared starting from **H10**, using the same procedure described in method H, Step 6.

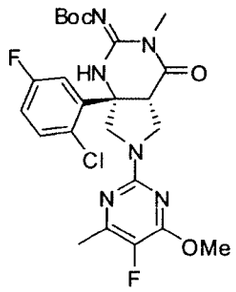
Method H, Step 9



To a mixture of enantiomer **H9** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 1.41 g, 2.90 mmol) from Step 8 and potassium carbonate (2.00 g, 14.5 mmol) in 1,2-dichloroethane (60 mL) at 0 °C was added 1-chloroethyl chloroformate (2.60 mL, 23.9 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 5 min and then at reflux for 30 min. After this time, the mixture was concentrated to dryness and the residue was dissolved in methanol (50 mL). Benzylamine (2.60 mL, 23.8 mmol) was added and the mixture was stirred at reflux for 35 min. The reaction mixture was cooled to rt and concentrated. The residue was purified by column chromatography [silica, 0–30% (80:18:2 CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH)/CH_2Cl_2] to afford **H11** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 0.395 g, 34%)

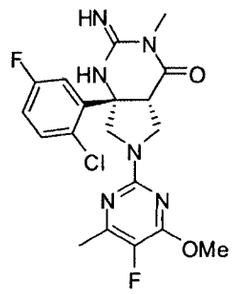
as a white solid: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.57 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.09–6.97 (m, 2H), 3.87–3.66 (m, 3H), 3.55 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.34–3.27 (m, 4H), 2.22 (br s, 1H), 1.53 (s, 9H).

Method H, Step 10



To a solution of **H11** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 0.390 g, 0.980 mmol) in toluene (10 mL) previously purged with nitrogen was added **A3** (R^6 = MeO, R^7 = F and R^8 = Me; 0.230 g, 1.30 mmol), 2'-(di-*tert*-butylphosphino)-N,N-dimethylbiphenyl-2-amine (0.020 g, 0.113 mmol), sodium *tert*-butoxide (0.250 g, 2.60 mmol), and palladium(II) acetate (0.033 g, 0.050 mmol). The mixture was stirred at 100 °C for 40 min. After this time, the reaction mixture was cooled to rt and partitioned between water (30 mL) and methylene chloride (60 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (silica, 0–50% EtOAc/heptane) to afford **H12** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H, R^6 = MeO, R^7 = F and R^8 = Me; 0.226 g, 43%) as an off-white solid: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.70 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.08–7.02 (m, 2H), 4.53 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 10.5, 8.8 Hz, 1H), 4.13–4.02 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.30 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 1.51 (d, 9H).

Method H, Step 11

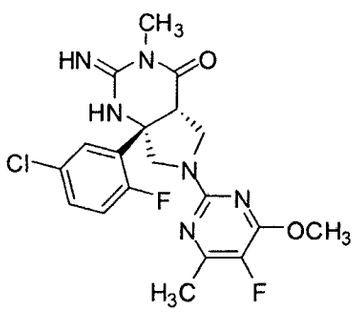


Example 2

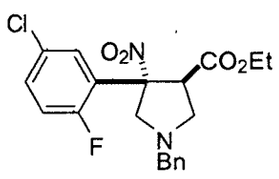
Trifluoroacetic acid (8 mL) was added to a solution of **H12** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H, R^6 = MeO, R^7 = F and R^8 = Me 0.200 g, 0.372 mmol) in methylene chloride (8 mL) and the reaction mixture stirred at rt for 40 min. After this time, the mixture was concentrated to dryness. The residue was purified by preparative HPLC (Waters Symmetry C18 7 μm (19 × 300 mm) column; gradient 10% MeCN/H_2O containing 0.025% HCl – 100% MeCN) and then lyophilized from water/acetonitrile to afford **H13** (**Example 2**, R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H, R^6 = MeO, R^7 = F and R^8 = Me; 0.145 g, 83%) as a white solid: $[\alpha]^{25}_D$ = –71.2° (*c* 0.480, MeOH); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.13 (br s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.48–4.42 (m, 2H), 4.05–3.94 (m, 6H), 3.18 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI MS *m/z* 437 [M + H]$^+$.

Method I

Preparation of



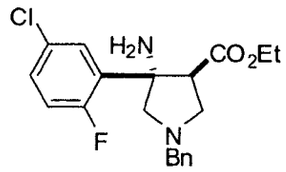
Method I, Step 1



Compound **H5** (R^2=Cl, R^4=F, R^3=R^5=H) was prepared by essentially the same procedure described in Method H, Steps 1-4.

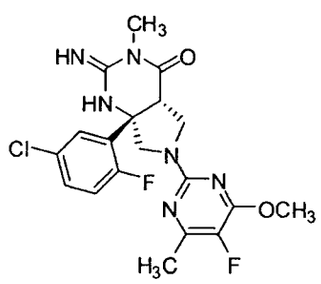
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35–7.26 (m, 7H), 7.03–6.98 (m, 1H), 4.72–4.69 (m, 1H), 3.96–3.80 (m, 5H), 3.57–3.45 (m, 2H), 2.81–2.77 (m, 1H), 1.00–0.90 (m, 3H).

Method I, Step 2



To a solution of **H5** (R^2=Cl, R^4=F, R^3=R^5=H; 4.13 g, 10.2 mmol) in ethanol (300 mL) was added concentrated hydrochloric acid (8.5 mL) and iron powder (5.70 g). The reaction mixture was stirred at reflux for 2 h. After this time, the mixture was cooled to rt and then filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. To the residue was added EtOAc (250 mL) and 1 N aqueous NaOH solution (600 mL) and the mixture was filtered through a second pad of Celite. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 × 500 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure to obtain **H7** (R^2=Cl, R^4=F, R^3=R^5=H, 3.48 g, 91%) as a yellow oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41–7.29 (m, 5H), 7.20–7.16 (m, 2H), 6.99–6.93 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.80–3.71 (m, 2H), 3.47–3.35 (m, 2H), 3.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 2.33 (br s, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESI MS *m/z* 377 $[M + H]^+$.

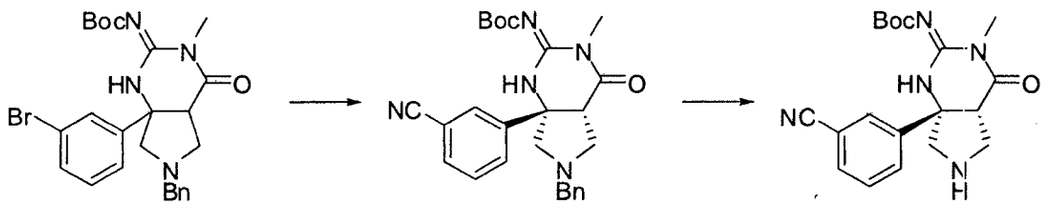
Method I, Step 3



Example 3

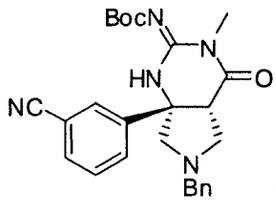
Compound **H7** (R^2=Cl, R^4=F, R^3=R^5=H) was converted to racemic **H12** (R^2=Cl, R^4=F, R^3=R^5=H, R^6 = MeO, R^7 = F and R^8 = Me) by essentially the procedures described in Method H, Steps 6, 8, 9 and 10. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 (br s, 1H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.23 (dd, *J* = 6.6, 2.4 Hz, 1H), 7.14–7.07 (m, 1H), 4.35–4.26 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.96–3.94 (m, 2H), 3.77 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.29 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.52 (s, 9H). Chiral separation (Chiralpak AD, 90:10 heptane/isopropanol) of **H12** (R^2=Cl, R^4=F, R^3=R^5=H, R^6 = MeO, R^7 = F and R^8 = Me) was followed by deprotection according to Method H, Step 11 to give **H13** (**Example 3,** R^2=Cl, R^4=F, R^3=R^5=H, R^6 = MeO, R^7 = F and R^8 = Me). $[\alpha]^{23}_D$ = –61.3° (*c*, 0.400, methanol); ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.91 (br s, 2H), 7.61–7.58 (m, 1H), 7.44–7.37 (m, 2H), 4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.26–3.85 (m, 1H), 4.16–3.85 (m, 6H), 3.18 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESI MS *m/z* 437 [M + H]$^+$.

Method J



J1 **J2** **J3**

Method J, Step 1

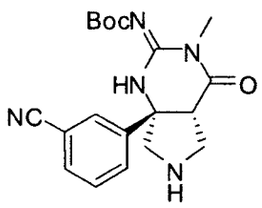


enantiomer B

DMA (25 mL) was added to a mixture of **J1** (obtained using methods similar to Method E, Steps 1 – 6; 2.96 g, 5.76 mmol), $PdCl_2$dppf (817 mg, 1.00 mmol), zinc

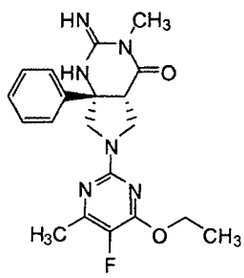
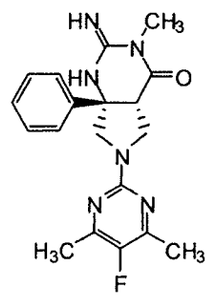
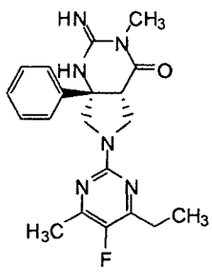
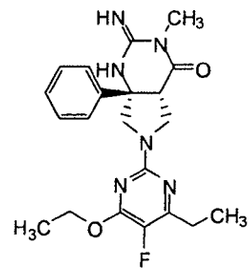
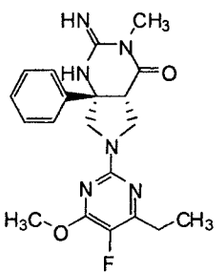
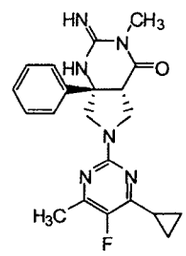
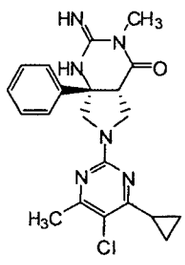
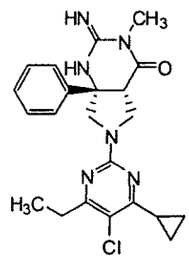
powder (300 mg, 4.61 mmol) and zinc cyanide (541 mg, 4.61 mmol), followed by three cycles of vacuum/nitrogen to degass. The reaction vessel was stirred for 2.5 hours at 85 °C, then cooled to rt and filtered. The filtrate was diluted with EtOAc and saturated aqueous $NaHCO_3$, and the organic layer washed with water (1 x) and brine (1x), dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The resulting oil was subjected to silica gel chromatography (120 g SiO_2, 254 nm detection, 0->25% EtOAc/hexanes) to give racemic **J2** as a white foam (1.35 g, 2.94 mmol, 51%). **J2** was was subjected to chiral HPLC (Chiracel AD column; 5 cm ID x 50 cm, 75 mL/min 5% IPA/hexanes (isocratic), monitored at 220 nm and 254 nm) to give enantiomer A (t_R = 17.4 min) and the desired enantiomer B (t_R = 23.7 min).

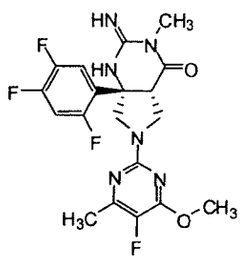
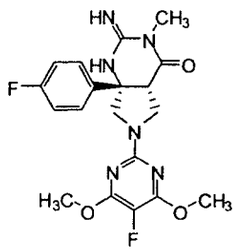
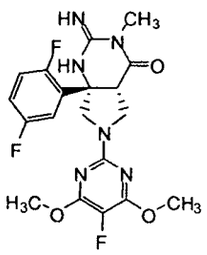
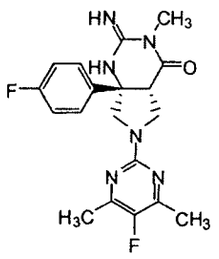
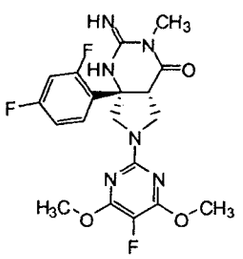
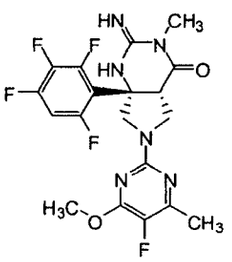
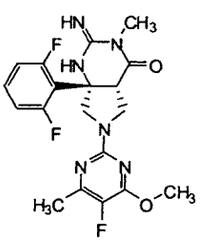
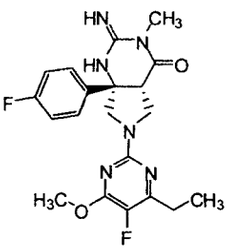
Method J, Step 2

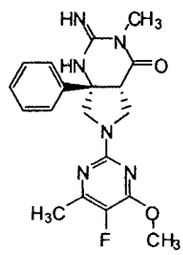
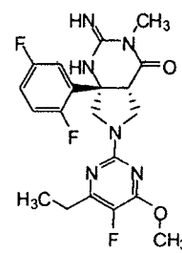
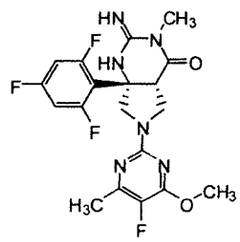
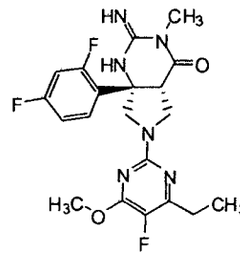
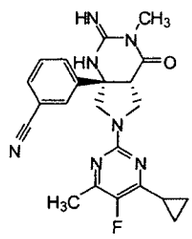
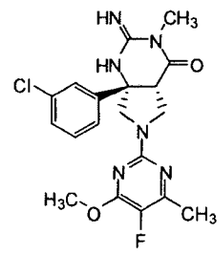
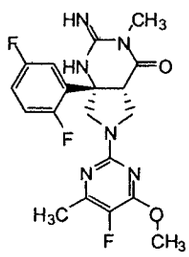
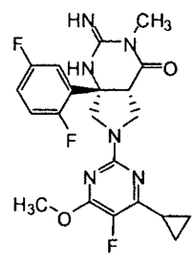


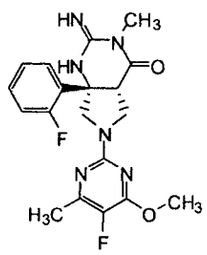
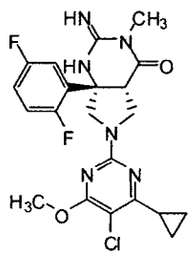
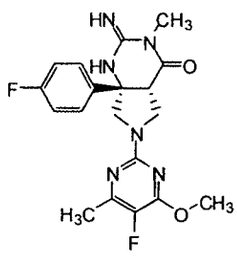
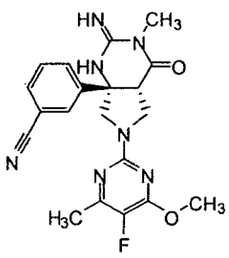
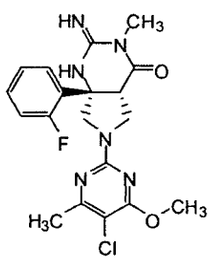
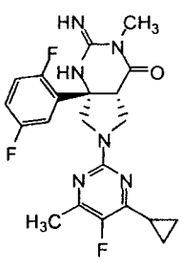
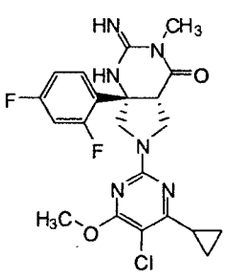
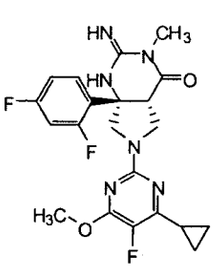
The product of Step 1, **J2** (enantiomer B) was converted to **J3** by essentially the procedure described in Method H, Step 9.

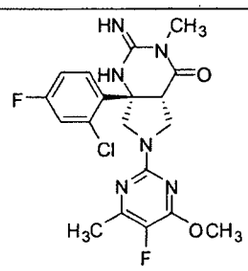
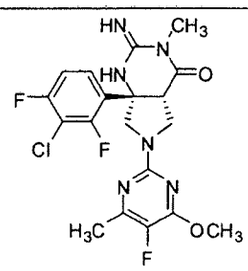
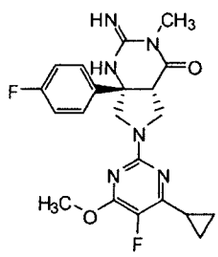
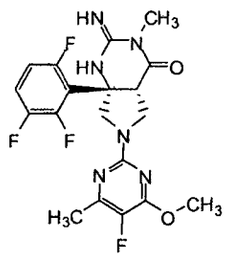
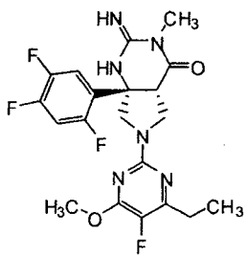
The following compounds were synthesized using the appropriate intermediates and essentially the procedures described in Methods A-J and Examples 1-3. All compounds are single enantiomers of absolute configuration shown, unless otherwise indicated as racemic.

Ex	Structure	Obs. Mass	Ex.	Structure	Obs. Mass
4 racemic		399.22	23 racemic		369.2
5 racemic		383.21	24 racemic		413.23
6 racemic		399.22	25 racemic		395.22
7 racemic		411.23	26 racemic		425.23

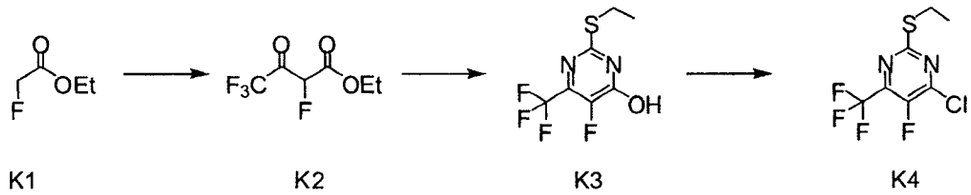
Ex	Structure	Obs. Mass	Ex.	Structure	Obs. Mass
8		439.24	27		419.23
9		437.24	28		387.21
10		437.24	29		457.25
11		421.23	30		417.23

Ex	Structure	Obs. Mass	Ex.	Structure	Obs. Mass
12		385.21	31		435.24
13		439.24	32		435.24
14		420.2	33		419.23
15		421.23	34		447.2

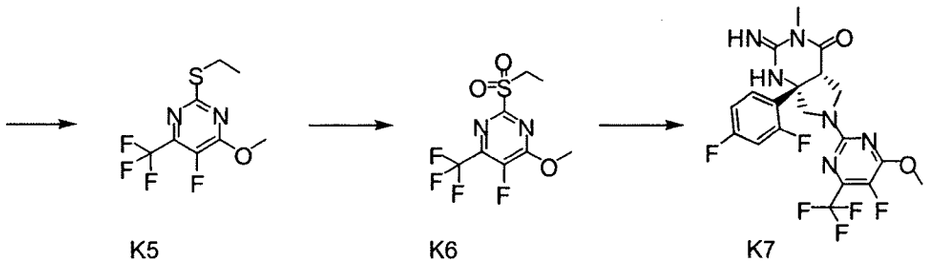
Ex	Structure	Obs. Mass	Ex.	Structure	Obs. Mass
16		403.22	35		463.3
17		403.22	36		410.2
18		419.23	37		431.2
19		463.3	38		447.2

Ex	Structure	Obs. Mass	Ex.	Structure	Obs. Mass
20		437	39 racemic		456.3
21		429.2	40		439.24
22		453.2			

Method K

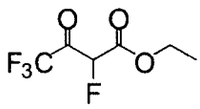


K1 K2 K3 K4



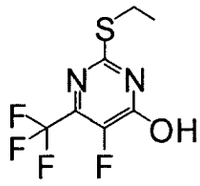
K5 K6 K7

Method K, Step 1



To a three-neck round bottom flask fitted with a condenser and an addition funnel was added ethyl trifluoroacetate (26.79 g, 189 mmol), anhydrous THF (50 mL) and 60% NaH/mineral oil (3.77 g, 94.3 mmol). The stirred reaction mixture was heated to 50 °C, then ethyl fluoroacetate **K1** (10.00 g, 94.3 mmol) was added dropwise over 1.5 hour via the addition funnel. After the addition, the reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 hours, then cooled to rt and poured into ice (~50 g)/conc. H_2SO_4 (~5 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x100 mL). The combined organic layers were washed with water and brine and dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by silica column chromatography (Analogix; EtOAc/Hexane, 0-35%) to give **K2** (16.7g, 87%) as a colorless oil. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5.06 (1H, d, J=47.6 Hz), 4.40 (2H, q, J=7.2 Hz), 1.39 (3H, t, J=7.2 Hz).

Method K, Step 2



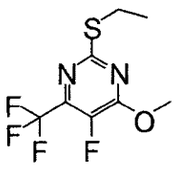
To a round bottom flask was added **K2** (5.00 g, 24.7 mmol), S-ethylisothiourea hydrobromide (4.60 g, 24.9 mmol) and 25% NaOMe/MeOH (5.35 g, 24.9 mmol). The reaction mixture was heated at reflux overnight. After cooling to rt, the reaction mixture was poured into cold water and extracted with CH_2Cl_2 (3x50 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by silica column chromatography (Analogix; MeOH/CH_2Cl_2 0-5%) to give **K3** (2.02 g, 30%) as a white solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.20 (2H, q, J=7.2 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz). MS, m/e, 243.24 (Obs.).

Method K, Step 3



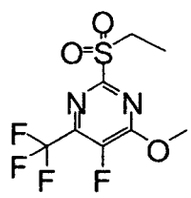
To a round bottom flask was added **K3** (3.00 g, 12.4 mmol) and $POCl_3$ (25 mL). The reaction mixture was heated at 110 °C overnight. After cooling to rt, the reaction mixture was poured into ice and then brought to pH~8 with sat'd $NaHCO_3$. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x100 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was then purified by silica column chromatography (Analogix; EtOAc/hexane; 0-30%) to give **K4** (2.02 g, 63%) as a clear film. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.16 (2H, q, J=7.2 Hz), 1.41 (3H, t, J=7.2 Hz).

Method K, Step 4



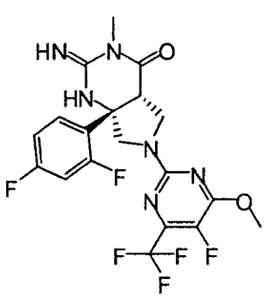
To a round bottom flask was added **K4** (1.03 g, 3.52 mmol) and anhydrous THF (5 mL). The solution was cooled to 0 °C with stirring under N_2, and 25% NaOMe/MeOH (856 mg, 3.96 mmol) was added. The reaction mixture was then allowed to warm to rt and stirred for two hours. Additional 25% NaOMe/MeOH (152 mg, 0.704 mmol) was charged to the reaction. The reaction mixture was stirred at rt for an additional one hour and directly loaded onto a flash silica gel column. Elution with EtOAc/hexane (0-5%) gave **K5** (900 mg, 99%) as a clear film. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.10 (3H, s), 3.15 (2H, q, J=7.2 Hz), 1.40 (3H, t, J=7.2 Hz).

Method K, Step 5



To a round bottom flask was added **K5** (900 mg, 3.51 mmol) and anhydrous CH_2Cl_2 (20 mL). The solution was cooled to 0 °C with stirring, and mCPBA (~77% purity, 1.80g, 8.03 mmol) was added in portions. After the addition, the reaction mixture was warmed to rt and stirred for an additional hour. After evaporating most of the CH_2Cl_2, the residue was loaded on to a silica gel column and purified (Analogix; EtOAc/Hexane 0-100%) to afford **K6** (385 mg, 38%) as a white partial solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.29 (3H, s), 3.61 (2H, q, J=7.2 Hz), 1.49 (3H, t, J=7.2 Hz). MS, m/e, 289.15 (Obs.).

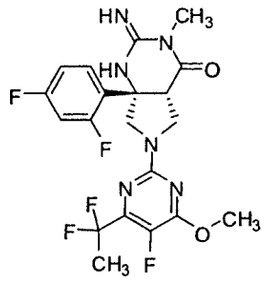
Method K, Step 6



Example 41

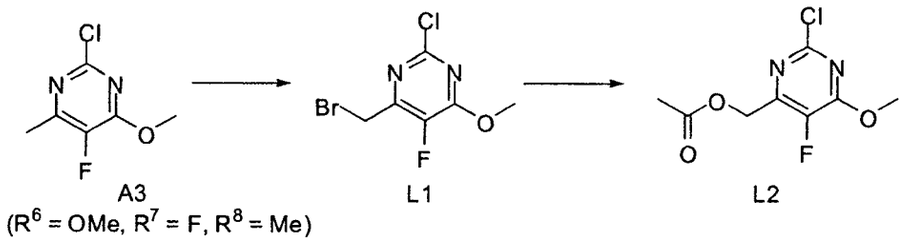
To a round bottom flask was added **D11** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F) (200 mg, 0.526 mmol), **K6** (227 mg, 0.788 mmol), iPr_2NEt (0.26 mL, 1.49 mmol) and DMSO (1.5 mL). The reaction mixture was heated to 50 °C and stirred overnight. After cooling to rt, the reaction mixture was subjected directly to silica gel column chromatography (Analogix; EtOAc/Hexane, 0-100%) to give the Boc protected derivative of **K7**, which was treated with 20% TFA/CH_2Cl_2 (5 mL) for 2 hours at rt. The concentrated residue was purified by preparative TLC [5% (7N NH_3/MeOH)/CH_2Cl_2], and the product was treated with 2N HCl/Et_2O (2 mL) to give **K7** (**Example 41**) as the HCl salt (5.5 mg, 2.0%) as a clear film. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.39 (1H, m), 7.08 (m, 2H), 4.38 (1H, m), 4.05-3.70 (7H, m), 3.23 (3H, m). MS, m/e, 475.3.

The following compound (**Example 42**) was synthesized using a method similar to method K.

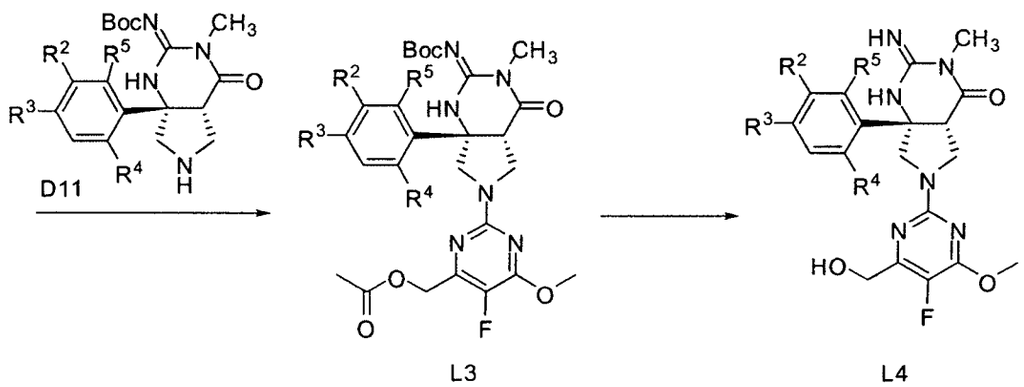


Example 42 Obs. Mass 471.26

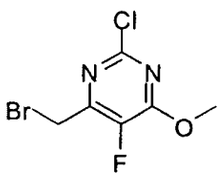
Method L



(R^6 = OMe, R^7 = F, R^8 = Me)

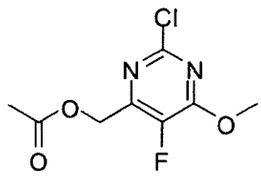


Method L, Step 1



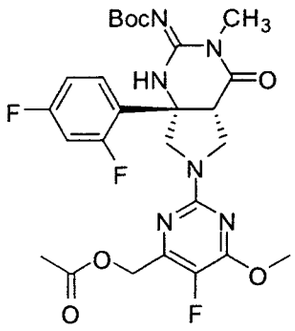
To a round bottom flask was added **A3** (R^6 = OMe, R^7 = F, R^8 = Me; 10.0 g, 56.6 mmol), AIBN (1.0 g, 6.1 mmol), NBS (30.0 g, 168.6 mmol) and CCl_4 (120 mL). The reaction mixture was heated at reflux for two days. After the reaction mixture had cooled to rt, it was poured into cold water then extracted with CH_2Cl_2 (3x200 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuo to give the crude product (10.6 g) which contained an approximately 1:3 mixture **L1** : **A3** (R^6 = OMe, R^7 = F, R^8 = Me) by ^1H NMR spectroscopy.

Method L, Step 2



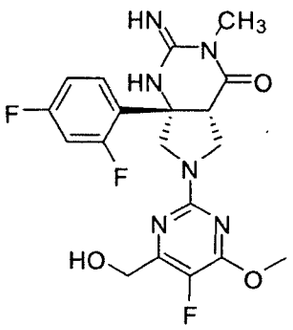
The crude product from Method L, Step 1 was dissolved in anhydrous MeCN (20 mL) and NaOAc (1.50g, 18.3 mmol) was added. The reaction mixture was heated at 90 °C overnight. After the reaction mixture had cooled to rt, it was poured into cold water and extracted with CH_2Cl_2 (3x100 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash silica gel chromatography (EtOAc/hexanes; 0-10%) to give **L2** as a clear oil (2.20g, 9.38 mmol, 16.6% overall yield from **A3**. **L2** ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.15 (d, J=2.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). MS, m/e, 235 $(M+H)^+$.

Method L, Step 3



By essentially the procedure of Method G, Step 1, **D11** (R^2 = R^4 = H, R^3 = R^5 = F; prepared from **E7**, enantiomer B, 1.60g, 4.21 mmol), was reacted with **L2** (1.18g, 5.03 mmol) to give **L3** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F) as white solid (0.459 g, 0.794 mmol, 19% yield). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.41 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 2.11 (s, 3H). LC-MS m/e 479 $(M+H)^+$.

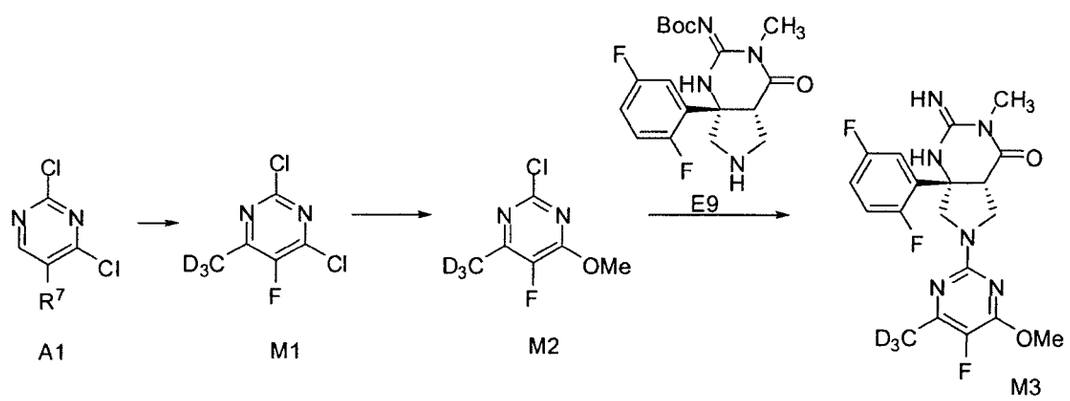
Method L, Step 4



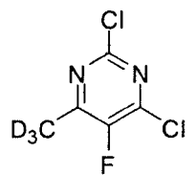
Example 43

A mixture of **L3** (R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F; 0.459 g, 0.794 mmol), K_2CO_3 (0.264 g, 1.91 mmol) and MeOH (30 mL) was stirred at rt for 30 minutes. The mixture was then poured into sat. NH_4Cl (50 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (3x50 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was then dissolved in 20% TFA/CH_2Cl_2 (5 mL), the mixture was stirred at rt for 1.5 hour, then concentrated in vacuo. The residue was purified by HPLC (reverse phase, C18 column, 0.1% HCOOH/H_2O:0.1% HCOOH/CH_3CN=0-100%) to afford **L4** (**Example 43**; R^2 = R^4 =H, R^3 = R^5 =F; 0.195 g, 89% yield) as a white solid. ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.34 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 4.65 (d, J=1.6 Hz, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.09 (t, 1H) 4.00 (m, 4H), 3.85 (t, 1H), 3.34 (s, 3H). LC-MS, m/e, 437 $(M+H)^+$.

Method M

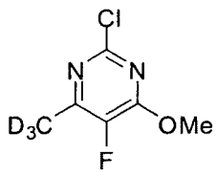


Method M, Step 1



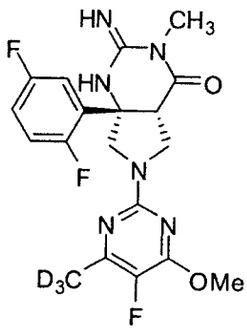
To a solution of CD_3MgI (prepared from CD_3I following a procedure similar to that described for MeMgBr (Organic Syntheses, Coll. Vol. 9, p.649 (1998); Vol. 74, p.187, (1997)); 45 mmol, 1.5 equiv.) in THF (20 mL) was added a solution of **A1** (R^7 = F, 5.0 g, 30 mmol, 1 equiv.) in DME (20 mL) while maintaining the temperature below 15 °C. The resulting solution was stirred at 15 °C for 1 hour and then was cooled to 0 °C. A solution of triethylamine (30 mmol, 1 equiv., 4.17 mL) in THF (10 mL) was added slowly to the reaction mixture while maintaining the internal temperature ~5 °C, then a solution of iodine (30 mmol, 1 equiv.) in THF (10 mL) was added. The reaction mixture was quenched with water, warmed to rt, and extracted with ethyl acetate. The organic extract was concentrated and the crude product was purified (SiO_2 column, CH_2Cl_2 / hexanes) to afford **M1** (4.1 g, 74% yield).

Method M, Step 2



To a solution of **M1** (563 mg, 3.11 mmol) in THF (6 mL) was added a solution of 25% sodium methoxide (671 mg) in methanol while cooling at 0 °C. The resulting solution was slowly warmed to rt over 1 hr, and then diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic extract was concentrated and the crude product was purified (SiO_2 column, EtOAc / hexanes) providing **M2** in quantitative yield. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 4.1 (s).

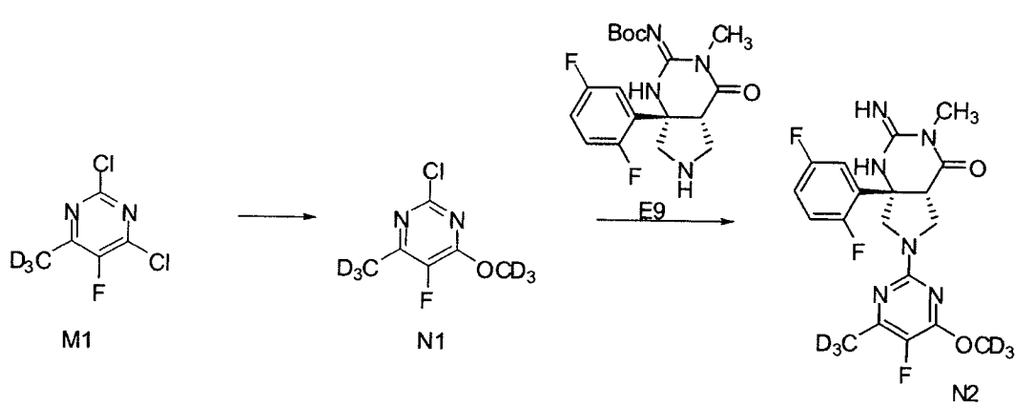
Method M, Step 3



Example 44

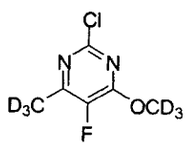
By essentially the procedure of Method H, Steps 1 and 2, **E9** (250 mg, 0.65 mmol) and **M2** (138 mg, 1.1 equiv.) were coupled and the resultant product was reacted with TFA to give **M3** (**Example 44**) following reverse phase HPLC (C18 column; 0.1 % water/acetonitrile). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.2 (m, 3H), 4.5 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.95 (m, 5H).

Method N



M1 N1 N2

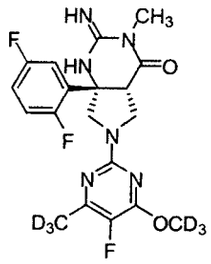
Method N, Step 1



To a solution of **M1** (563 mg, 3.11 mmol) in THF (6 mL) was added a solution of $NaOCD_3$ (671 mg) in THF (prepared by the addition of NaH to a THF solution of CD_3OD) while cooling at 0 °C. The resulting solution was slowly warmed to rt over 1

hr, then diluted with water and extracted with ethyl acetate. Purification (SiO_2 column, EtOAc / hexanes) provided **N1** in quantitative yield.

Method N, Step 2



Example 45

By essentially the procedure of Method H, Steps 1 and 2, **E9** and **N1** were coupled and the resultant product was reacted with TFA to give **N2** (**Example 45**). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.2 (m, 3H), 4.5 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.9 (m, 2H).

ASSAYS

The protocol that was used to determine the recited values is described as follows.

BACE1 HTRF FRET Assay

Reagents

Na^+-Acetate pH 5.0

1% Brij-35

Glycerol

Dimethyl Sulfoxide (DMSO)

Recombinant human soluble BACE1 catalytic domain (>95% pure)

APP Swedish mutant peptide substrate (QSY7-APP^{swe}-Eu): QSY7-EISEVNLDAEFC-Europium-amide

A homogeneous time-resolved FRET assay was used to determine IC_{50} values for inhibitors of the soluble human BACE1 catalytic domain. This assay monitored the increase of 620 nm fluorescence that resulted from BACE1 cleavage of an APPswedish APP^{swe} mutant peptide FRET substrate (QSY7-EISEVNLDAEFC-

Europium-amide). This substrate contained an N-terminal QSY7 moiety that served as a quencher of the C-terminal Europium fluorophore (620nm Em). In the absence of enzyme activity, 620 nm fluorescence was low in the assay and increased linearly over 3 hours in the presence of uninhibited BACE1 enzyme. Inhibition of BACE1 cleavage of the QSY7-APP^{swe}-Eu substrate by inhibitors was manifested as a suppression of 620 nm fluorescence.

Varying concentrations of inhibitors at 3x the final desired concentration in a volume of 10ul were preincubated with purified human BACE1 catalytic domain (3 nM in 10 □l) for 30 minutes at 30° C in reaction buffer containing 20 mM Na-Acetate pH 5.0, 10% glycerol, 0.1% Brij-35 and 7.5% DSMO. Reactions were initiated by addition of 10 □l of 600 nM QSY7-APP^{swe}-Eu substrate (200 nM final) to give a final reaction volume of 30 □l in a 384 well Nunc HTRF plate. The reactions were incubated at 30° C for 1.5 hours. The 620nm fluorescence was then read on a Rubystar HTRF plate reader (BMG Labtechnologies) using a 50 □s delay followed by a 400 millisecond acquisition time window. Inhibitor IC_{50} values were derived from non-linear regression analysis of concentration response curves. K_i values were then calculated from IC_{50} values using the Cheng-Prusoff equation using a previously determined □m value of 8□M for the QSY7-APP^{swe}-Eu substrate at BACE1.

<u>BACE inhibitor whole cell IC50 determination using HEK293-APP$^{swe/lon}$ cells</u>

HEK293 cells were obtained from the American Type Culture Collection (ATCC) and stably transfected with the human amyloid precursor protein cDNA containing the FAD Swedish (enhances β-secretase processing) and London (enhances Aβ42 cleavage) mutations. A HEK293 stable clone with Aβ expression (HEK293-APP$^{swe/lon}$) was identified and maintained at 37 °C, 5% CO_2 in the ATCC-recommended growth media supplemented with hygromycin. Determination of compound IC_{50} values for inhibition of APP processing (reduction of Aβ1-40, Aβ1-42 and sAPPβ levels) in HEK293-APP$^{swe/lon}$ cells was accomplished by treatment of cells with various concentrations of compounds diluted in fresh complete growth media for 4 hours at 37°C, 5% CO_2. Aβ40 or Aβ42 were measured in 15 µl of media using a mesoscale based ELISA assay. Full length Aβ40 and Aβ42 peptides were captured

with the N-terminal specific biotinylated-WO2 monoclonal antibody and detected using either the ruthenylated Aβ40 C-terminal specific monoclonal antibody, G2-10 or the ruthenylated Aβ42 C-terminal specific monoclonal antibody G2-11 respectively. Raw electrochemiluminescnce values were measured using a Mesoscale Sector Imager plate reader and were plotted as a function of compound concentration. IC_{50} values were interpolated from the data using nonlinear regression analysis (Sigmoidal dose response fit with variable slope) of the data using GraphPad Prism software.

CYP Inhibition Assay

In order to assess the potential for inhibition of CYPs, human liver microsomes (0.4 mg/ml) were incubated with several concentrations of test article (0 to 50 μM), 1 mM NADPH, and substrates for various CYPs at 37°C for 10-20 minutes, depending on the enzyme reaction, in a buffer composed of 50 mM Tris-acetate, pH 7.4, and 150 mM potassium chloride. The test article was dissolved in methanol at a concentration of 5 mM. Dilutions of the stock solution were also prepared in methanol. The substrate concentration was kept near the Km value for each CYP reaction. The substrates were 100 μM phenacetin (*O*-deethylase reaction) for CYP1A2, 16 μM dextromethorphan (*O*-demethylase reaction) for CYP2D6, 100 μM testosterone (6β-hydroxylase reaction) and 5 μM midazolam (1'-hydroxylase reaction) for CYP3A4, 200 μM tolbutamide (4-hydroxylase reaction) for CYP2C9, 125 μM S-(+)-mephenytoin (4-hydroxylase reaction) for CYP2C19 and 5 μM paclitaxel (6□-hydroxylase reaction) for CYP2C8. The reactions were terminated by the addition of 35% perchloric acid to a final concentration of 4.5% (vol:vol). The concentrations of the metabolites formed from each substrate after incubation were determined by LC-MS/MS using a standard curve. The concentration of test article that inhibits 50% of the initial enzyme activity (IC_{50}) values was determined from the graph of test article concentrations versus percent of inhibition.

To evaluate metabolism/mechanism-based inhibition, the test article, at the stated concentrations (0 to 50 μM), was pre-incubated with human liver microsomes

for 30 min at 37°C in the presence of NADPH and in the absence of the substrates. After the pre-incubation step, the CYP substrates were added at the previously stated concentrations and the reactions were allowed to proceed as indicated in the previous paragraph.

Methods of hERG Screening

IonWorks Quattro

The IonWorks Quattro (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) is a screening device for conducting parallel voltage clamp measurements. This second generation automated patch clamp device was used in the "Population Patch Clamp" (PPC) mode in which average currents from up to 64 cells were recorded within any given well. Each Patch Plate well had 64 1-2 μm holes in the bottom on which cells could settle in an 8 X 8 array.

The external solution used for the IonWorks studies was Dulbecco's PBS (Life Technologies) supplemented with 1.25 mM KCl to provide a final potassium concentration of 5.4 mM, 1 mg/ml glucose and 1% DMSO. The internal solution contains (mM concentrations): 20 KCl, 130 K-gluconate, 5 HEPES-KOH (pH 7.25), 2 $CaC1_2$, 1 $MgCl_2$ + 1% DMSO. Amphotericin was added at 5 mg in 70 ml when present (700 μl DMSO used to dissolve the amphotericin prior to addition). The presence of 1% DMSO in all solutions did not affect current stability or well to well variability. Compounds plates were prepared as 3X because the IonWorks makes three 3.5 μl additions to each well (buffer alone, then buffer plus cells, then 3X compound). Compounds were added to the 3X compound plate from stocks in 100%

DMSO by adding 2.5 µl of stock to 250 µl of DMSO-free saline per compound plate well. Plates were then placed on a plate shaker for at least 20 minutes.

hERG L929 cells (subcloned from cells obtained from S. Taffit, SUNY Syracuse) were used for IonWorks Quattro screening. On the day of the experiments, cells were released from culture flasks using Trypsin-EDTA. Cells were then pelleted and resuspended into Dulbecco's phosphate buffered saline supplemented with 1.25 mM KCl at 1.5 million cells per ml.

During an IonWorks run, on the board fluid handling head added 3 different 3.5 µl aliquots to individual patch plate wells. The first addition was extracellular saline. Next the cell suspension was added. After "seals" were formed, electrical access to the cell interior was gained by the addition of the pore-forming antibiotic, amphotericin B, to a common chamber beneath the patch plate. For evaluation of the effects of test substances on hERG currents, cells were transiently voltage clamped in blocks of 48 wells prior to addition of test articles. Cells were transiently voltage clamped again five minutes after the addition of test articles. Test substances were added in quadruplicate from a 96-well polypropylene compound plate. The average success rate (wells passing all user-defined acceptance criteria) was approximately 98%. User-defined filters were set to 150 pA for pre-compound current amplitude, 35 MΩ for pre-compound resistance and of 35 MΩ for post-compound resistance.

For the IonWorks studies, cells were clamped at -80 mV for 10 seconds prior to data collection to ensure that hERG channels were fully available. The current during a brief (200 msec) step to -40 mV was then sampled to provide a measure of all non-hERG currents (leak currents). The measurement of this reference current

was felt to be critical because the built in leak subtraction algorithm used by the IonWorks software was frequently found to be unreliable. The 200 msec step to -40 mV was followed by a 5 second depolarization to +20 mV to activate the channel. Tail currents were measured during an ensuing return to -40 mV. hERG tail current amplitude was measured as the peak tail current during the second step to -40 mV minus the non-hERG current at -40 mV.

Percent inhibition was calculated relative to the mean of a vehicle and time controlled group of cells using the following equation:

$$\% \text{ inhibition} = (1 - (F_D/F_V))*100\%$$

where F_D = the average fraction of baseline current after drug exposure

F_V = the average fraction of baseline current after vehicle exposure

The average fraction of current remaining after vehicle ranged from 0.95 to 1.05.

Rubidium efflux

The base solution for the rubidium efflux studies was 144 mM NaCl, 20 mM HEPES-NaOH (pH 7.4), 2 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, and 11 mM glucose. To prepare the rubidium loading buffer 5.4 mM RbCl was added. The wash buffer was supplemented with 5.4 mM KCl. The depolarization buffer was prepared by adding 40 mM KCl to the wash buffer. Drugs were added as 4X stocks containing 10% DMSO with a resulting final DMSO concentration of 2.5%.

hERG-CHO cells were plated into 96-well flat-bottom dishes and returned to the incubator for 24 hours. On the day of study, culture medium was removed and replaced by a HEPES-buffered saline solution containing 5.4 mM RbCl. Cells were

returned to the tissue culture incubator for 3 hours to permit rubidium loading. Test compounds (4X) in rubidium loading buffer plus 10% DMSO were added and cells were equilibrated for 30 minutes in the incubator. Plates were then washed 3X with HEPES buffered saline containing 5.4 mM KCl and zero rubidium. After the 3rd wash cells were depolarized by the addition of 200 µl HEPES buffered saline containing 45.4 mM KCl. Cells were incubated in the depolarization solution for 5 minutes to permit efflux of rubidium. Supernatants were then collected and analyzed for rubidium content using automated flame atomic absorbance spectroscopy (ICR-8000, Aurora Biosciences). Percent inhibition was quantified based on a signal window defined by no block (vehicle) and full block with 10 µM dofetilide. All pipetting steps for the rubidium efflux screen were implemented using a pipetting robot capable of making simultaneous additions and removals from 96 wells (Quadra-96).

Human Cathepsin D FRET Assay

This assay can be run in either continuous or endpoint format. The substrate used below has been described (Y.Yasuda et al., J. Biochem., 125, 1137 (1999)). Substrate and enzyme are commercially available.

The assay was run in a 30 □l final volume using a 384 well Nunc black plate. 8 concentrations of compound were pre-incubated with enzyme for 30 mins at 37 °C followed by addition of substrate with continued incubation at 37 °C for 45 mins. The rate of increase in fluorescence was linear for over 1h and was measured at the end of the incubation period using a Molecular Devices FLEX station plate reader. K_is were interpolated from the IC_{50}s using a Km value of 4 □M and the substrate concentration of 2.5 □M.

Reagents

Na-Acetate pH 5

1% Brij-35 from 10% stock (Calbiochem)
DMSO
Purified (>95%) human liver Cathepsin D (Athens Research & Technology Cat# 16-12-030104)
Peptide substrate (Km = 4 □M) Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(Dnp)-D-Arg-NH_2 (Bachem Cat # M-2455)
Pepstatin is used as a control inhibitor (K_i ~ 0.5nM) (Sigma).
Nunc 384 well black plates

Final Assay buffer conditions
100mM Na Acetate pH 5.0
0.02% Brij-35
1% DMSO

Compound was diluted to 3x final concentration in assay buffer containing 3% DMSO. 10 □l of compound was added to 10 □l of 2.25 nM enzyme (3x) diluted in assay buffer without DMSO, mixed briefly, spun, and incubated at 37 °C for 30 mins. 3x Substrate (7.5 □M) was prepared in 1x assay buffer without DMSO. 10 □l of substrate was added to each well mixed and spun briefly to initiate the reaction. Assay plates were incubated at 37 °C for 45 mins and read on a 384 compatible fluorescence plate reader using a 328 nm Ex and 393 nm Em.

Applicants have found that the compounds of the invention, which are novel in view of Zhu, et al. (WO2006/138264), exhibit one or more properties which are expected to make them suitable for the treatment of Aβ related pathologies, including Alzheimer's Disease, and for the other uses described herein. Moreover in some embodiments, Applicants have found, surprisingly and unexpectedly, that certain compounds or groups of compounds of the invention exhibit good potency for BACE-1. In some embodiments, certain compounds or groups of compounds of the invention (including but not limited to the compounds of the Table below encompassed by Formula (II-AA) and/or Formula (II-AB)) exhibit an unexpected combination of good potency for BACE-1 and good selectivity with respect to

Cathepsin D. In some embodiments, certain compounds or groups of compounds of the invention exhibit an unexpected combination of good potency for BACE-1, good selectivity with respect to Cathepsin D, and good selectivity with respect to certain cytochrome p450 enzymes. In some embodiments, certain compounds or groups of compounds of the invention exhibit an unexpected combination of good potency for BACE-1, good selectivity with respect to Cathepsin D, good selectivity with respect to certain cytochrome p450 enzymes, and good selectivity with respect to hERG. In some embodiments, certain compounds or groups of compounds of the invention exhibit an unexpected combination of good potency for BACE-1 and one or more additional property such as: good selectivity with respect to Cathepsin D; good selectivity with respect to certain cytochrome p450 enzymes; good selectivity with respect to hERG; good pharmacokinetic profie; and/or good pharmacodynamic profile. Properties of example compounds of the invention may be appreciated, for example, by assaying for properties using known methods and/or by refererice to Table IA below. (The example numbers in the left-most column of Table IA correspond to the example numbers for the compounds pictured in Table I, above.)

Table IA

				CYP 2D6 IC_{50} uM		CYP 3A4 IC_{50} uM		CYP 2C9 IC_{50} uM		HERG Ionworks		HERG Rb efflux	
Example	BACE1 KI nM	BACE1 $A\beta_{40}$ IC_{50} nM	CathD Selectivity	co	pre	pre	co	co	pre	%Inhib 10 uM	%Inhib 1 uM	%Inhib 5 uG/mL	%Inhib 1.5 uG/mL
12	12	38	142									18	20
1	4.7	14	458	~30	26.6	>30	>30	>30	>30	45	3		
15	8.5	28	158	13.5	~30	>30	>30	21.6	~30	57	6		

Table IA

Example	BACE1 KI nM	BACE1 $A\beta_{40}$ IC_{50} nM	CathD Selectivity	CYP 2D6 IC_{50} uM		CYP 3A4 IC_{50} uM		CYP 2C9 IC_{50} uM		HERG Ionworks		HERG Rb efflux	
				co	pre	pre	co	co	pre	%Inhib 10 uM	%Inhib 1 uM	%Inhib 5 uG/mL	%Inhib 1.5 uG/mL
18	9.3	32	228										
11	32	61	254										
17	7.3	16	354	~30	25.5	24.1	>30	>30	>30	74	10		
4 racemic	59	323	248	~30	>30	>30	>30	>30	>30				
23 racemic	154	292		>30	>30	>30	>30	>30	>30				
24 racemic	137		129	22.6	~30	>30	>30	>30	>30				
5 racemic	61	217		~30	>30	>30	>30	>30	>30				
6 racemic	16	144	318	24.9	~30	>30	>30	>30	>30				

Table IA

Example	BACE1 KI nM	BACE1 $A\beta_{40}$ IC_{50} nM	CathD Selectivity	CYP 2D6 IC_{50} uM		CYP 3A4 IC_{50} uM		CYP 2C9 IC_{50} uM		HERG Ionworks		HERG Rb efflux	
				co	pre	pre	co	co	pre	%Inhib 10 uM	%Inhib 1 uM	%Inhib 5 uG/mL	%Inhib 1.5 uG/mL
8	7.7	35	446	>20	>20	>20	>20	>20	>20	89	21		
25 racemic	44	349		>20	>20	>20	>20	>20	>20				
7 racemic	94	664											
26 racemic	180			>20	>20	>20	>20	>20	>20				
27	4.4	61.5	1063	14.7	~30	4.2	>30	>30	>30	51	2		
28	64	114		23.3	~30	>30	>30	>30	>30			14	13
9	5.6	66	386	>30	>30	18.6	>30	~30	~30	71	12		
10	1.8	7.5	583	~30	>30	>30	>30	>30	>30	74	7		

Table IA

Example	BACE1 KI nM	BACE1 $A\beta_{40}$ IC_{50} nM	CathD Selectivity	CYP 2D6 IC_{50} uM		CYP 3A4 IC_{50} uM		CYP 2C9 IC_{50} uM		HERG Ionworks		HERG Rb efflux	
				co	pre	pre	co	co	pre	%Inhib 10 uM	%Inhib 1 uM	%Inhib 5 uG/mL	%Inhib 1.5 uG/mL
29	30	93	99	>30	>30	~30	>30	>30	>30			3	-4
30	6.1	22	163	>30	>30	>30	>30	>30	>30	31	2		
31	6.9	31	596	>20	>20	>20	>20	>20	>20	88	21		
32	5.3	26	310	>20	>20	>20	>20	>20	>20	95	19		
13	15	21	773	>20	>20	>20	>20	>20	>20				
33	39	176	43										
34	5.6	86	88	>20	>20	>20	>20	>20	>20	65	7		
35	6.5	90	634	>20	>20	~20	>20	~20	~20	23	5		

Table IA

Example	BACE1 KI nM	BACE1 $A\beta_{40}$ IC_{50} nM	CathD Selectivity	CYP 2D6 IC_{50} uM		CYP 3A4 IC_{50} uM		CYP 2C9 IC_{50} uM		HERG Ionworks		HERG Rb efflux	
				co	pre	pre	co	co	pre	%Inhib 10 uM	%Inhib 1 uM	%Inhib 5 uG/mL	%Inhib 1.5 uG/mL
37	26	235		>20	>20	>20	>20	>20	>20	73	12		
38	2.7	31	209	>20	>20	>20	>20	>20	>20	63	12		
19	6.8	117	236	>20	>20	>20	>20	>20	>20	20	3		
42	11												
41	32	67	346							77	1		
16	6.0	16.5	143	>30	>30	>30	>30	>30	>30	61	11		
14	43	213		>20	>20	>20	>20	>20	>20	59	6		
39 racemic	9.2	40	221	>20	>20	>20	>20	>20	>20	61	3		

Table IA

Example	BACE1 KI nM	BACE1 $A\beta_{40}$ IC_{50} nM	CathD Selectivity	CYP 2D6 IC_{50} uM		CYP 3A4 IC_{50} uM		CYP 2C9 IC_{50} uM		HERG Ionworks		HERG Rb efflux	
				co	pre	pre	co	co	pre	%Inhib 10 uM	%Inhib 1 uM	%Inhib 5 uG/mL	%Inhib 1.5 uG/mL
2	8.9	42	162	>20	>20	>20	>20	>20	>20	50	8		
36	14	63	1202	>20	>20	>20	>20	>20	>20	37	3		
40	53	224	151	>20	>20	>20	>20	>20	>20	81	15		
3	13	109	230	>20	>20	>20	>20	8.5	12.7	89	22		
44	6.1	25	352	>20	>20	>20	>20	>20	>20	67	14		
45	7.3	23	341	>20	>20	>20	>20	>20	>20	72	17		
43	16	21	116	>20	>20	>20	>20	>20	>20	27	6		
20	4.5	9.5	106	>20	>20	8.3	>20	7.5	8.9	93	29		

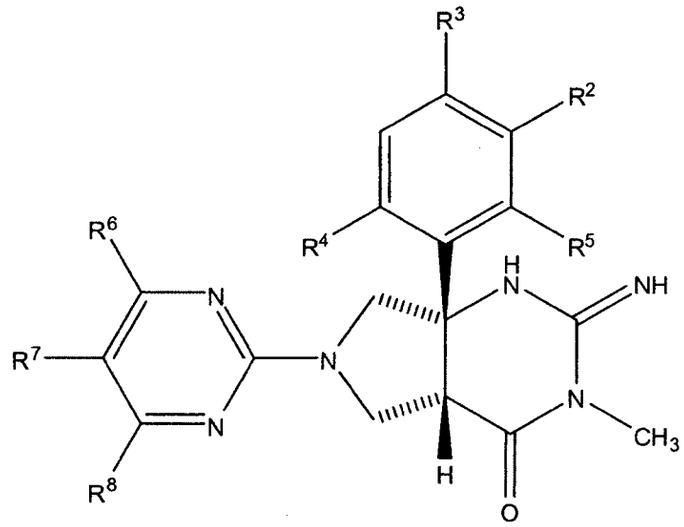
Table IA

Example	BACE1 KI nM	BACE1 $A\beta_{40}$ IC_{50} nM	CathD Selectivity	CYP 2D6 IC_{50} uM		CYP 3A4 IC_{50} uM		CYP 2C9 IC_{50} uM		HERG Ionworks		HERG Rb efflux	
				co	pre	pre	co	co	pre	%Inhib 10 uM	%Inhib 1 uM	%Inhib 5 uG/mL	%Inhib 1.5 uG/mL
21	4.8	50	50	13.7	10.1	>20	>20	>20	>20	73	7		
22	5.6	18	53	>20	>20	>20	>20	~20	>20	96	35		

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.

WE CLAIM:

1. A compound, or a deuterate thereof, or a tautomer of said compound or said deuterate, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, said deuterate, or said tautomer, said compound having the structural Formula (II-A):



(II-A)

wherein R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each selected independently and wherein:

R^2 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^3 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^4 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^5 is selected from hydrogen, fluorine, and chlorine;

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from; lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, cycloalkyl, -alkyl-cycloalkyl, -O-cycloalkyl, and -O-alkyl-cycloalkyl.

2. A compound of claim 1, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, wherein:

R^6 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, and lower alkyl-OH;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from lower alkyl, lower alkoxy, and cyclopropyl.

3. A compound of claim 1, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, wherein:

R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl.

4. A compound of claim 1, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, wherein:

R^6 is selected from methyl, ethyl, and methoxy;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

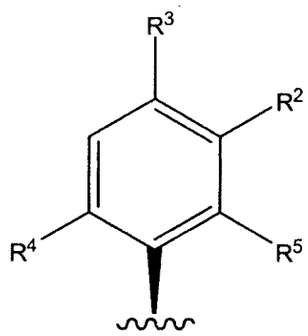
R^8 is selected from methoxy and cyclopropyl.

5. A compound of claim 1, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, wherein:

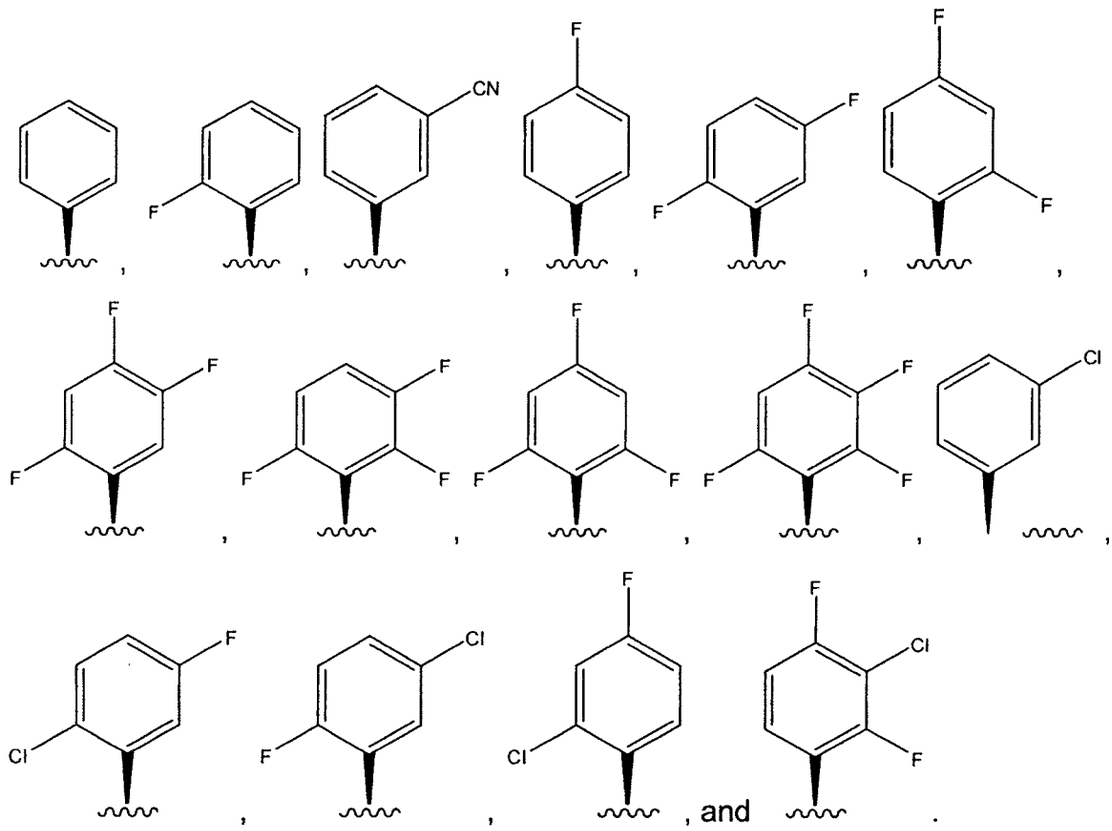
R^6 is selected from methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, $-CH_2OH$, $-CF_3$, and $-CF_2CH_3$;

R^7 is selected from fluorine and chlorine; and

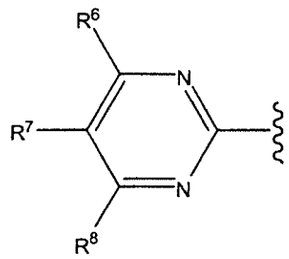
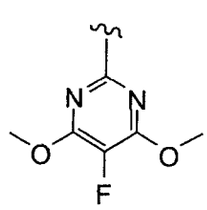
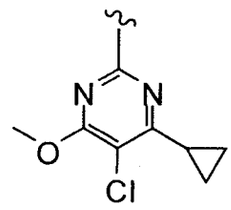
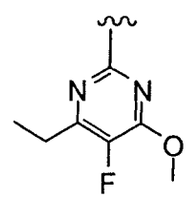
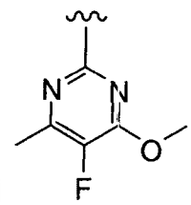
R^8 is selected from methoxy, ethoxy, cyclopropyl, and ethyl;



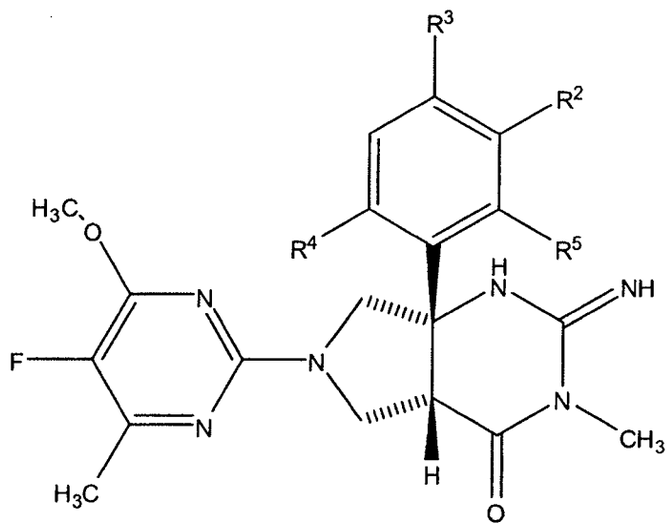
and the moiety shown in Formula (II-A) is selected from:



6. A compound of claim 1, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, wherein:

the moiety  shown in Formula (II-A) is selected from the group consisting of  ,  ,  , and  .

7. A compound, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, said compound having the structural Formula (II-AA):



(II-AA),

wherein:

R^2 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

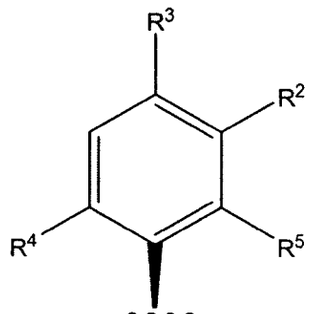
R^3 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano;

R^4 is selected from hydrogen, fluorine, chlorine, and cyano; and

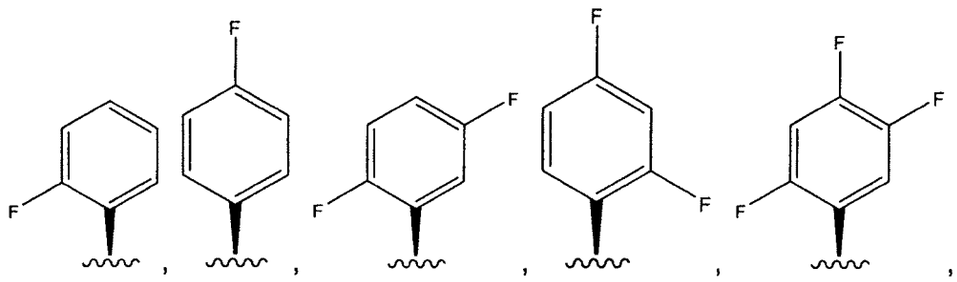
R^5 is selected from hydrogen, fluorine, and chlorine.

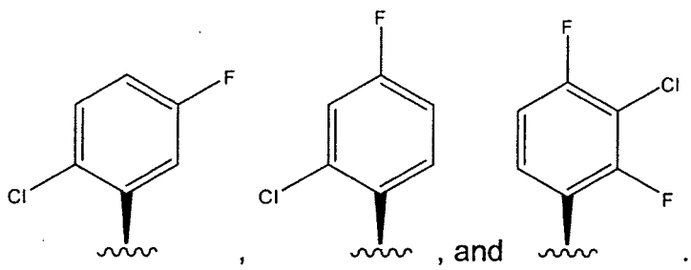
:

8. A compound of claim 7, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, wherein:



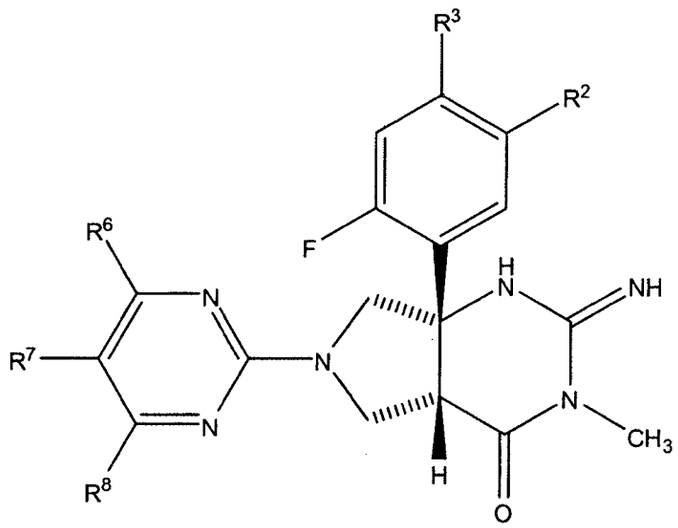
the moiety shown in Formula (II-AA) is selected from:





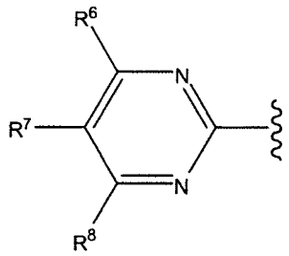
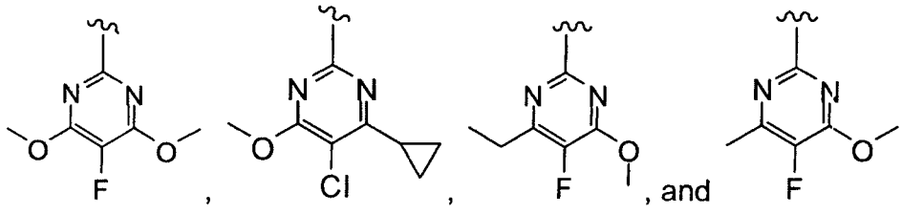
, and .

9. A compound, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, said compound having the structural Formula (II-AB):



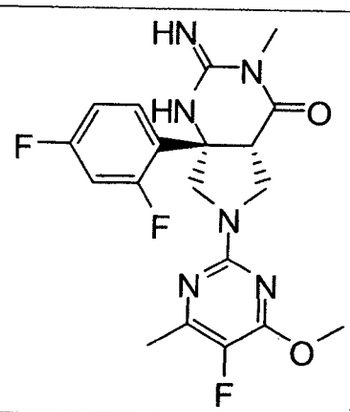
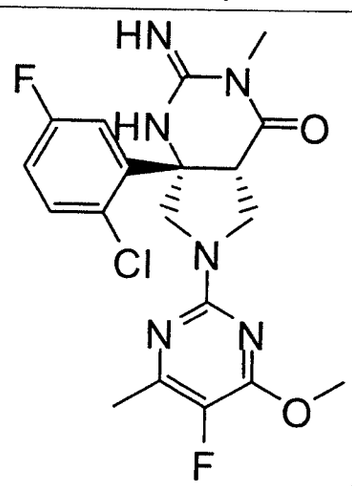
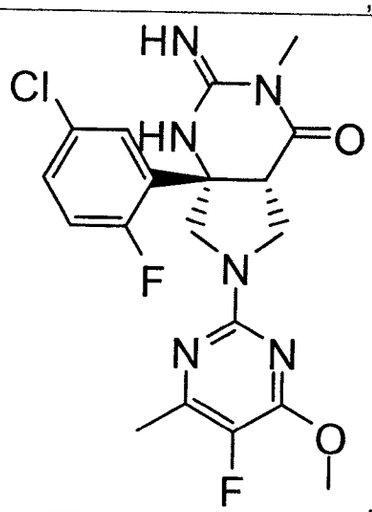
(II-AB),

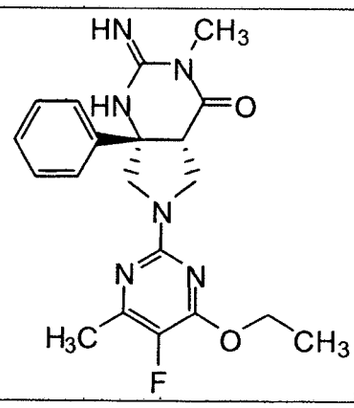
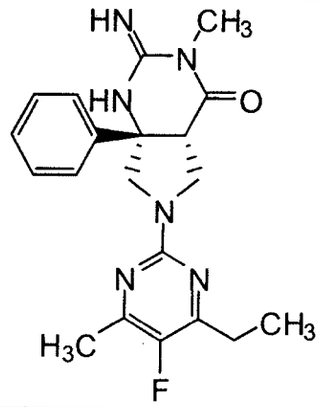
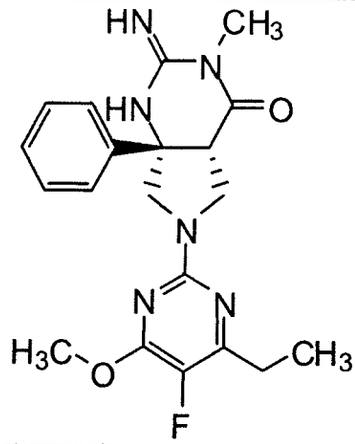
wherein each variable is selected independently of the others and wherein:

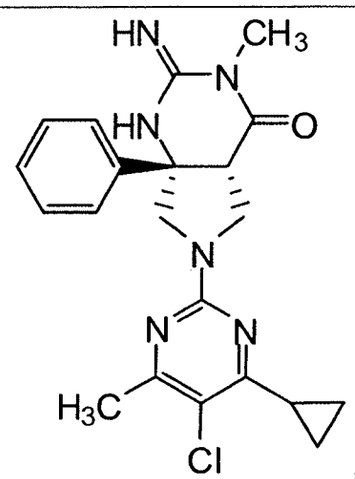
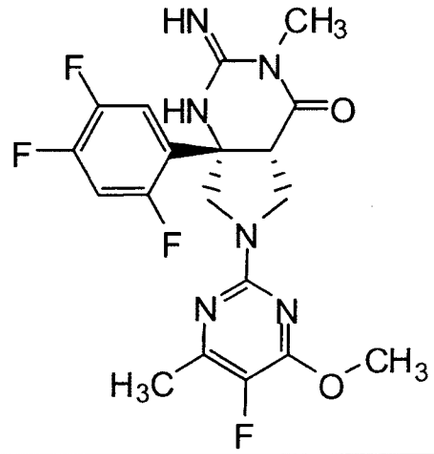
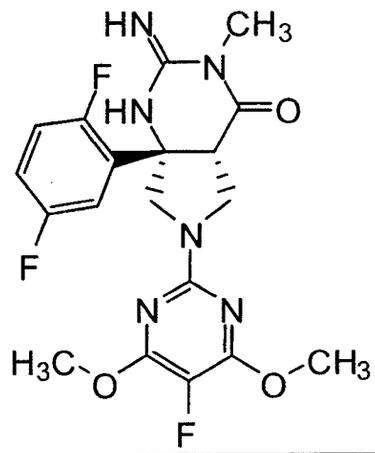
the moiety  shown in (II-AB) is selected from the group consisting of  ;

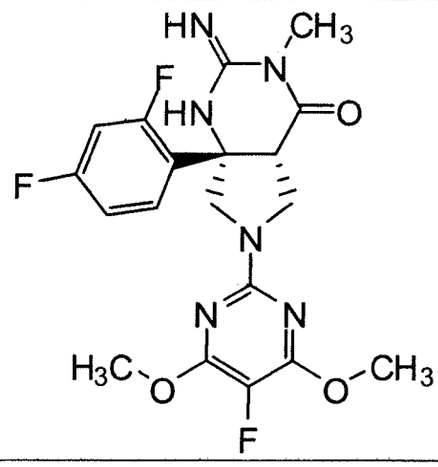
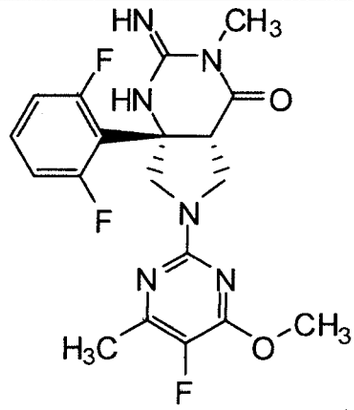
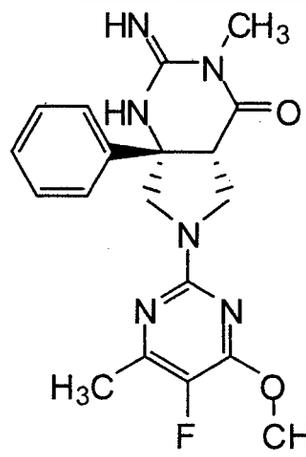
either R^2 is F and R^3 is H or R^2 is H and R^3 is F.

10. A compound, or a tautomer thereo, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, said compound being selected from:

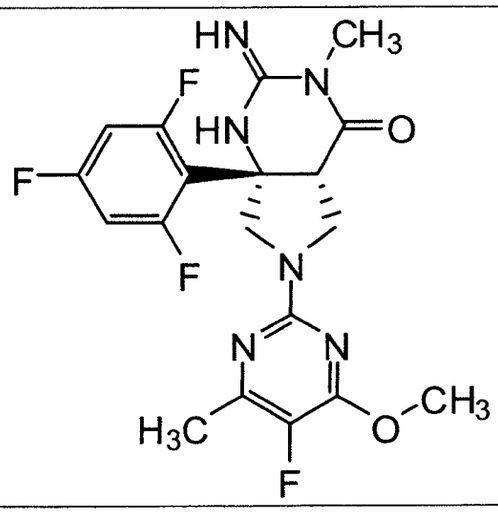
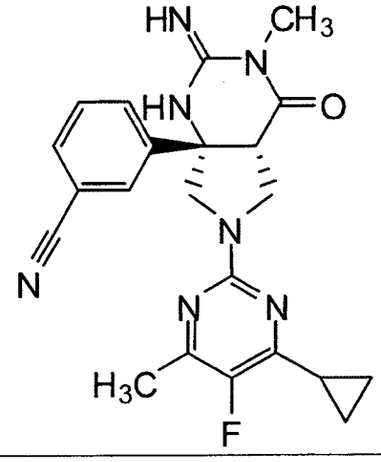
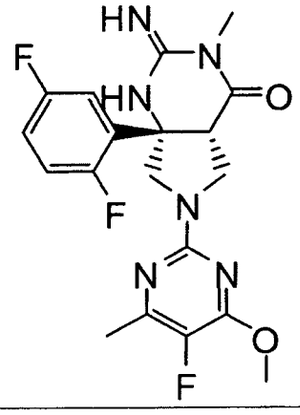
Example No.	Compound
1	
2	
3	

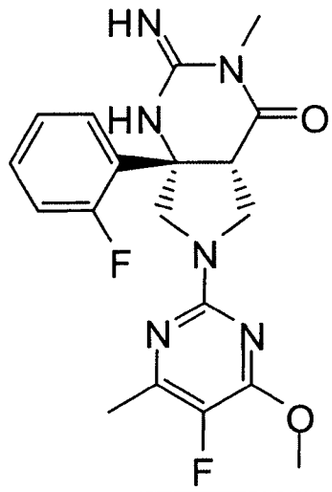
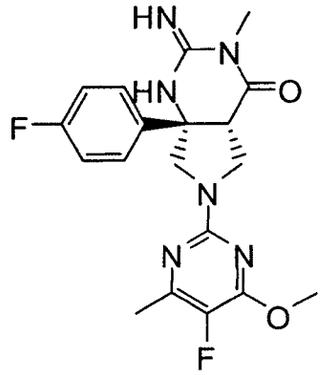
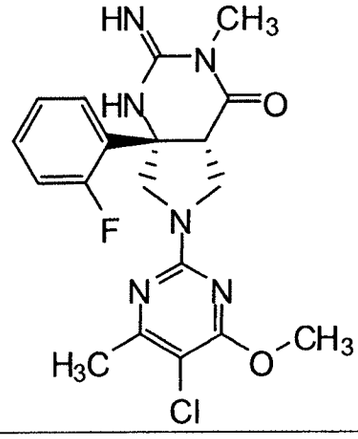
Example No.	Compound
4	 ,
5	 ,
6	 ,

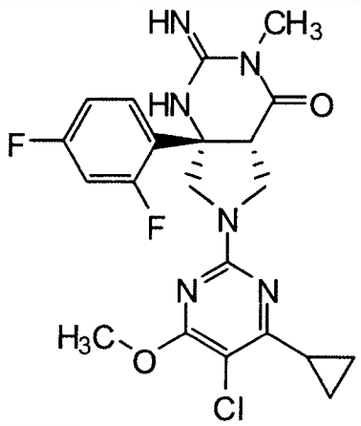
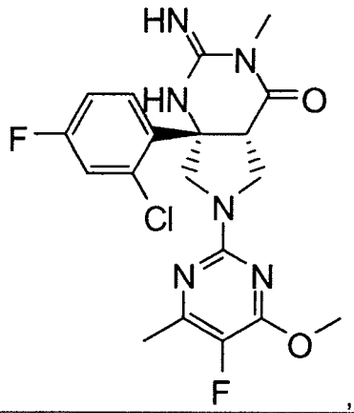
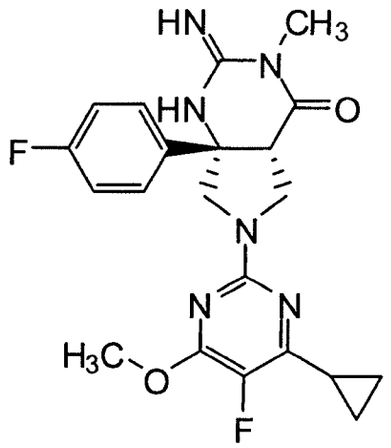
Example No.	Compound
7	
8	
9	

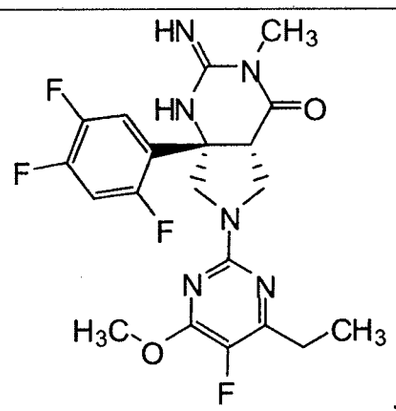
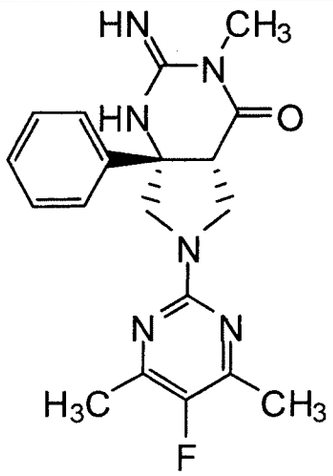
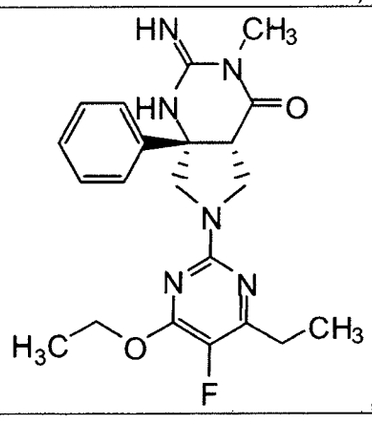
Example No.	Compound
10	
11	
12	

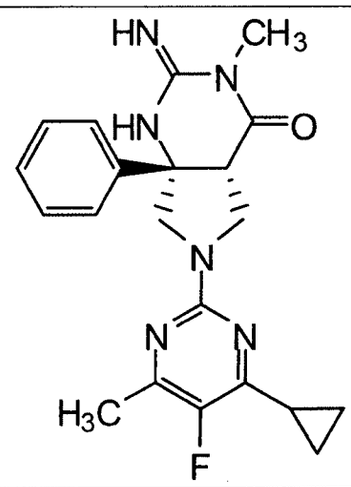
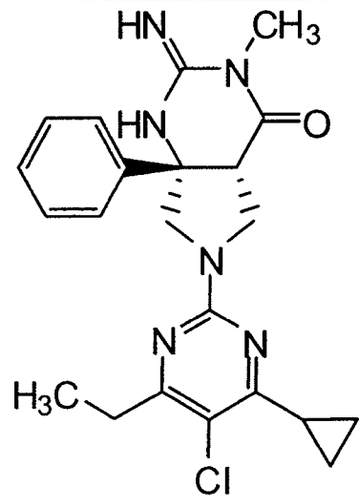
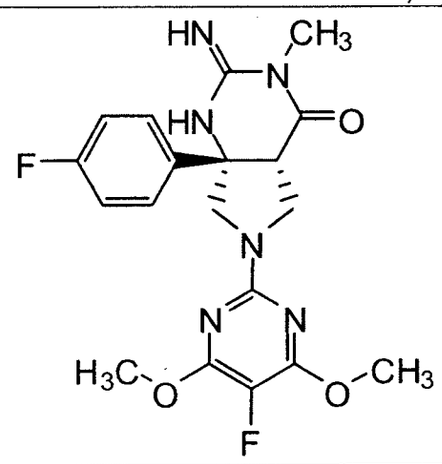
15

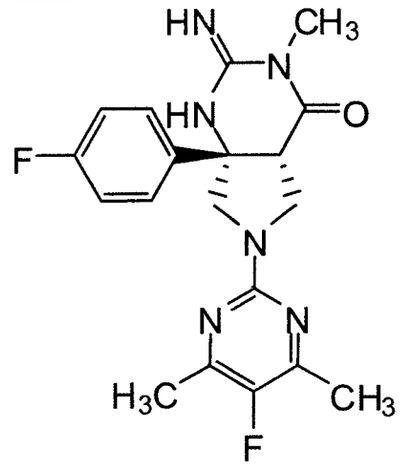
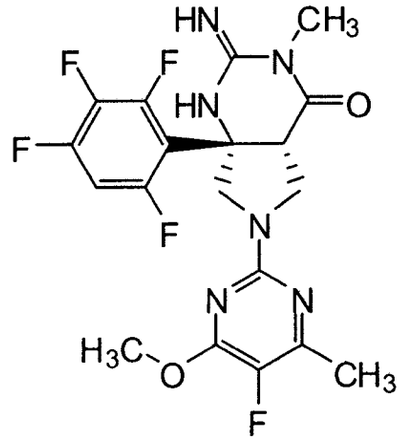
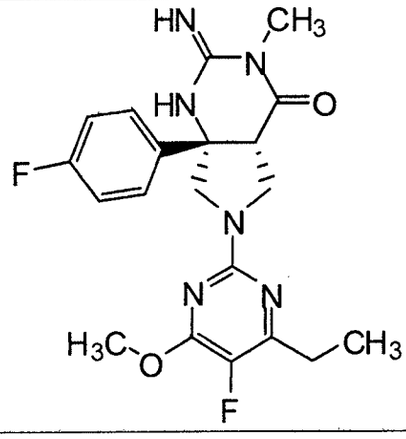
Example No.	Compound
13	
14	
15	

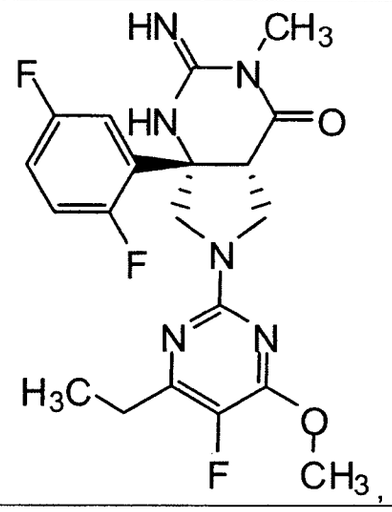
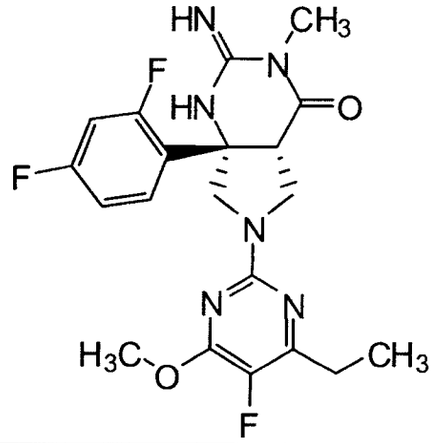
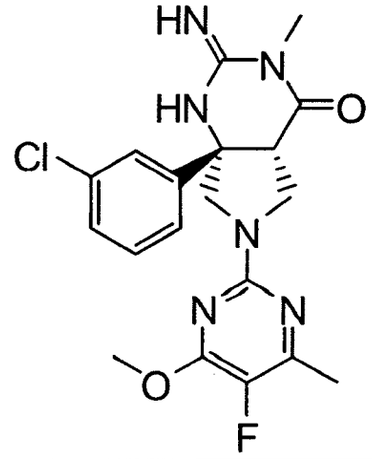
Example No.	Compound
16	
17	
18	

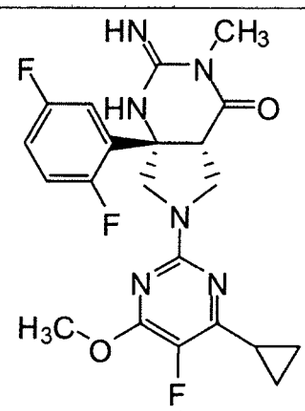
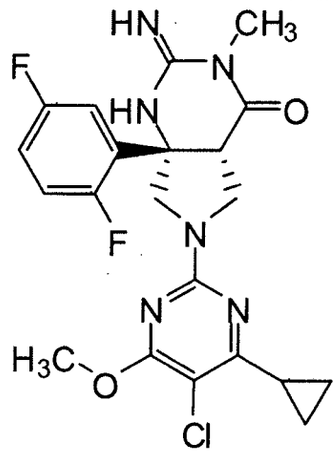
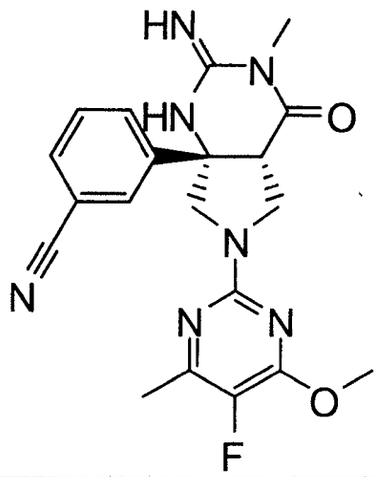
Example No.	Compound
19	
20	
21	

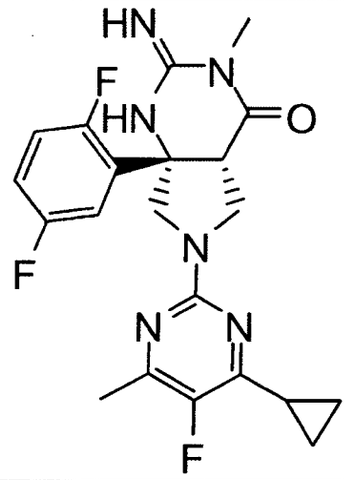
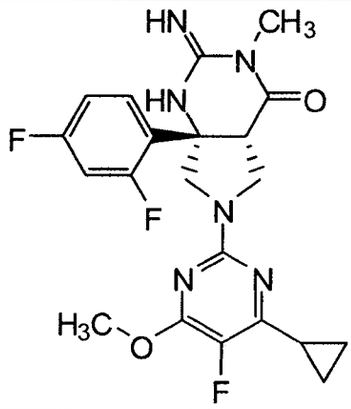
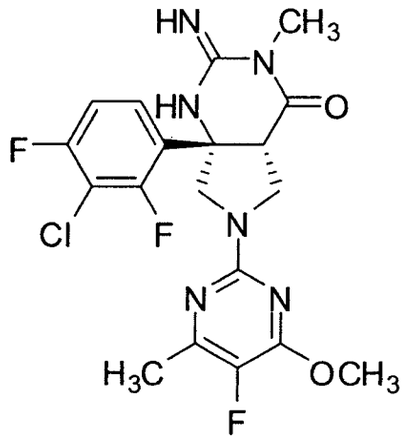
Example No.	Compound
22	
23	
24	

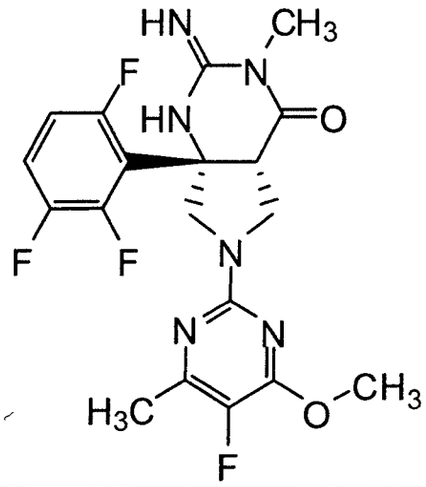
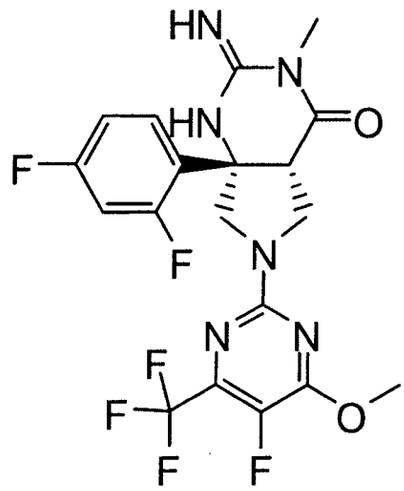
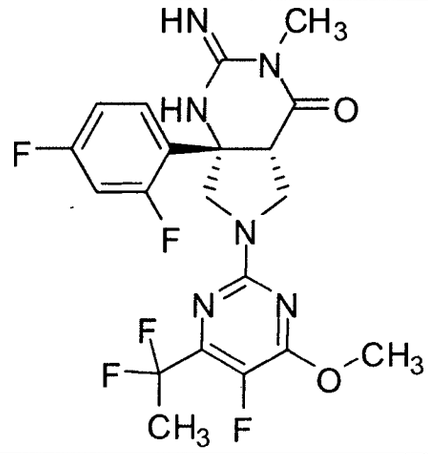
Example No.	Compound
25	
26	
27	

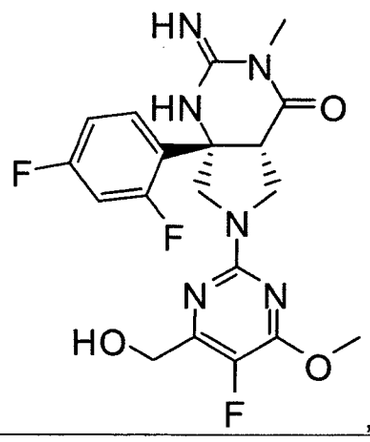
Example No.	Compound
28	
29	
30	

Example No.	Compound
31	
32	
33	

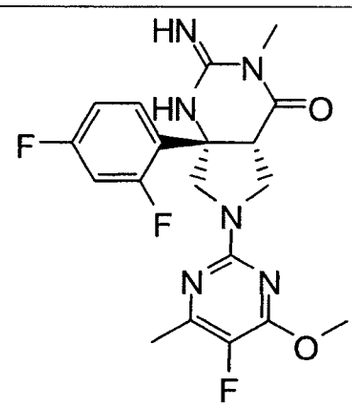
Example No.	Compound
34	
35	
36	

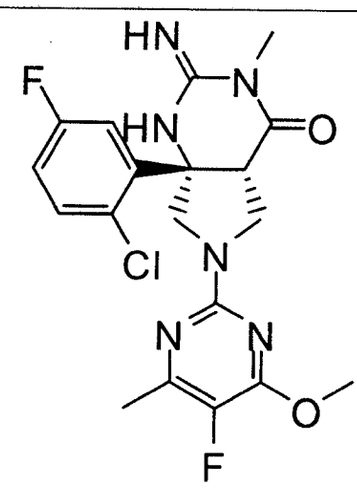
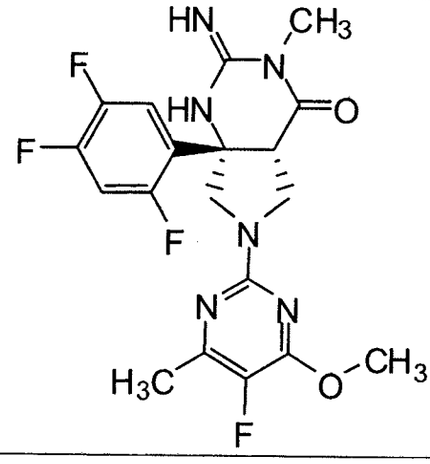
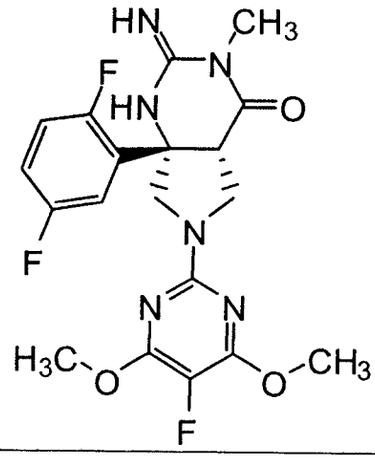
Example No.	Compound
37	
38	
39	

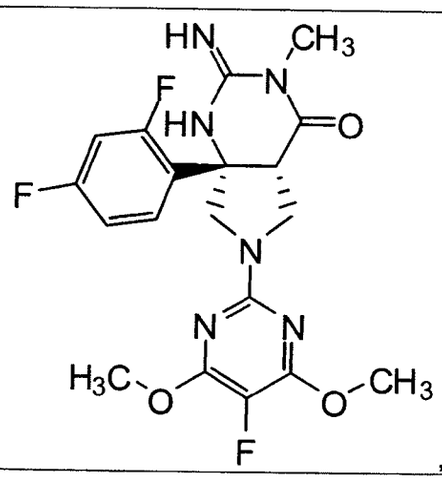
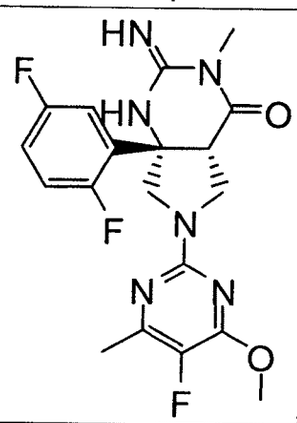
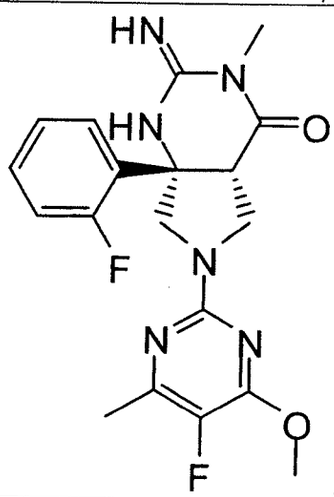
Example No.	Compound
40	
41	
42	

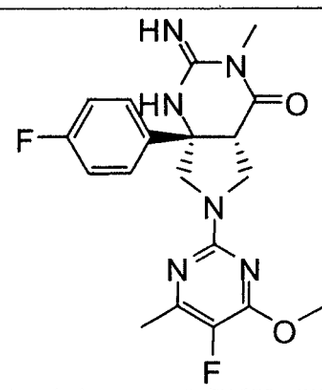
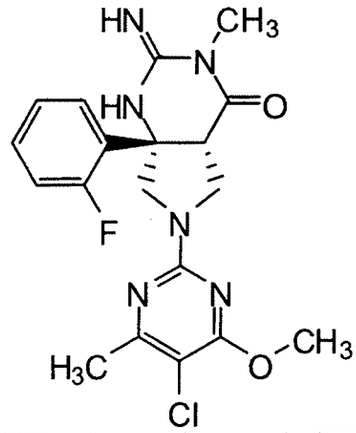
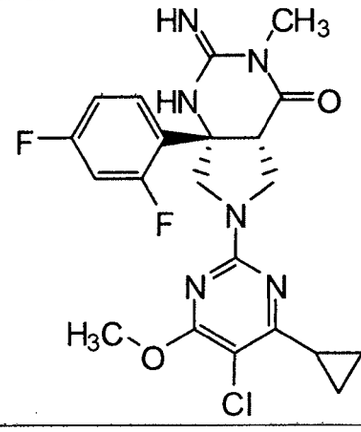
Example No.	Compound
43	

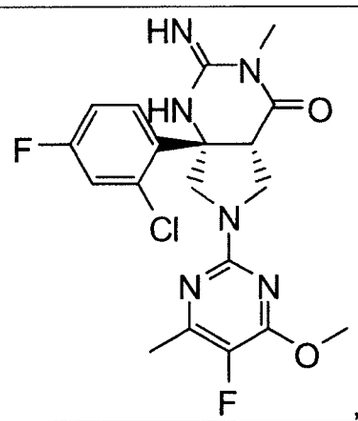
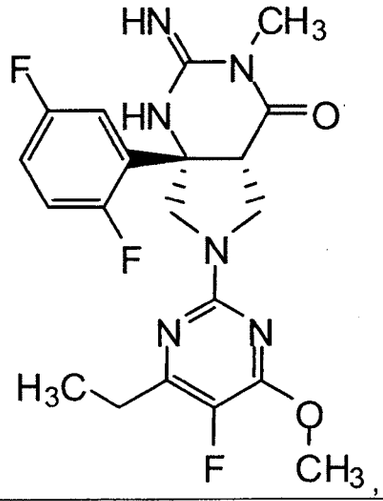
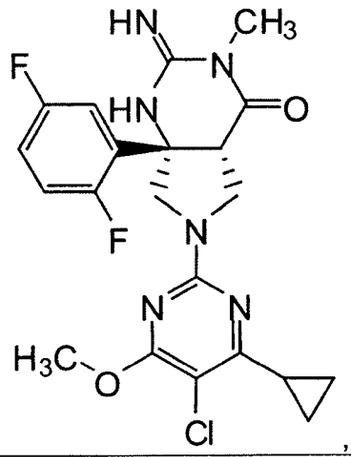
11. A compound, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, said compound having a structure selected from:

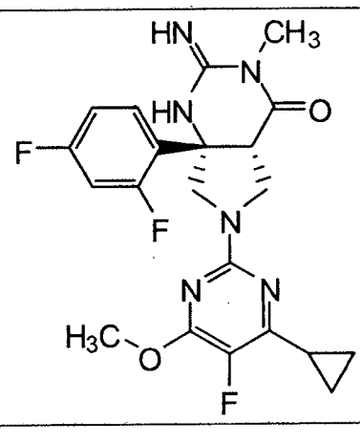
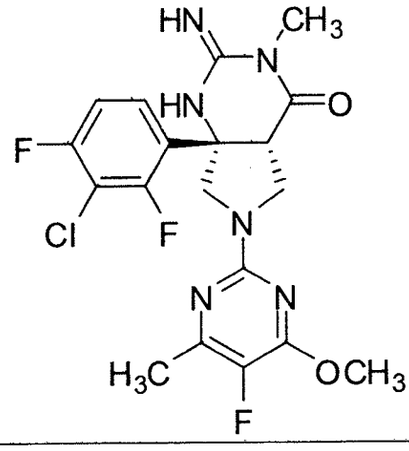
Example No.	Compound
1	

Example No.	Compound
2	
8	
9	

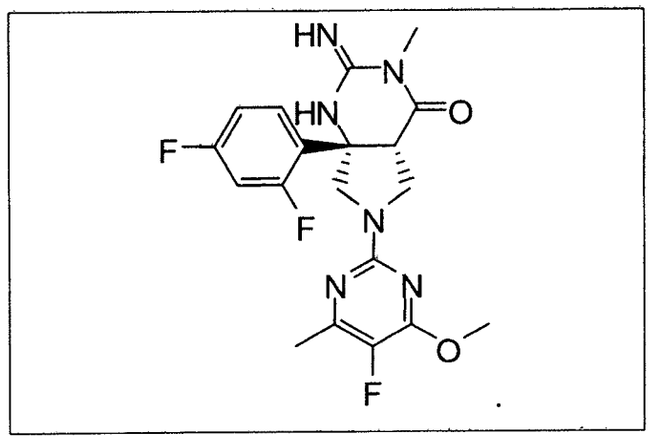
Example No.	Compound
10	
15	
16	

Example No.	Compound
17	
18	
19	

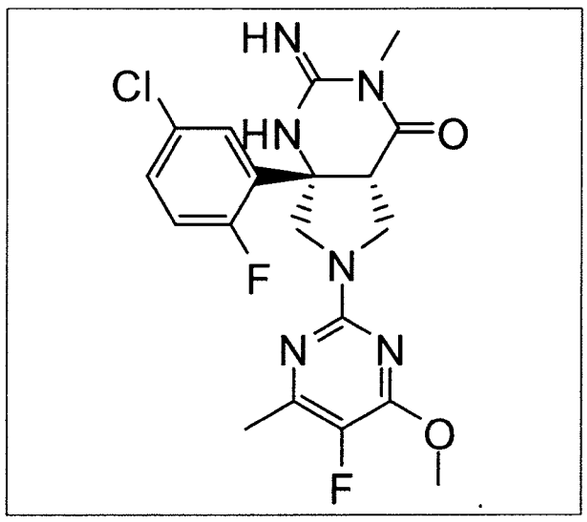
Example No.	Compound
20	
31	
35	

Example No.	Compound
38	 , and
39	

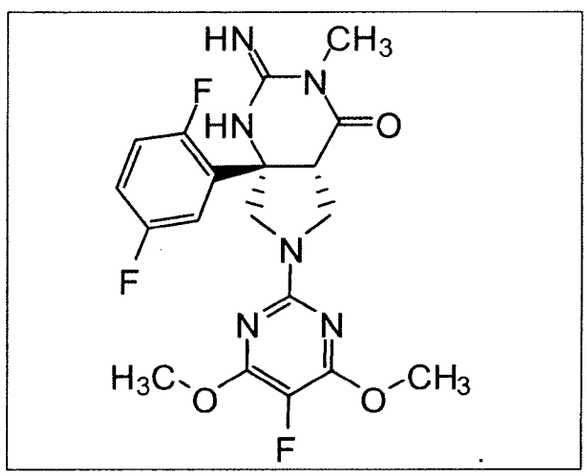
12. A compound, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, said compound having the following structure:



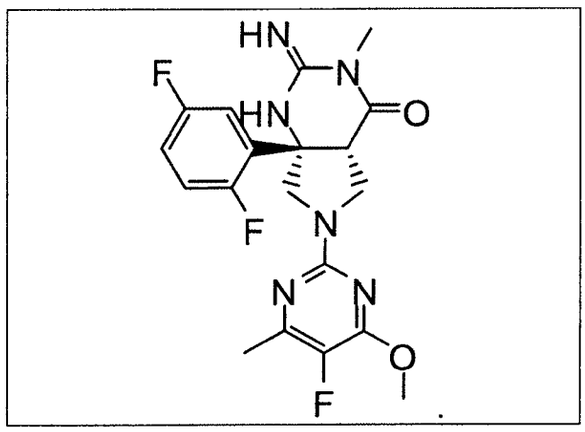
13. A compound, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, said compound having the following structure:



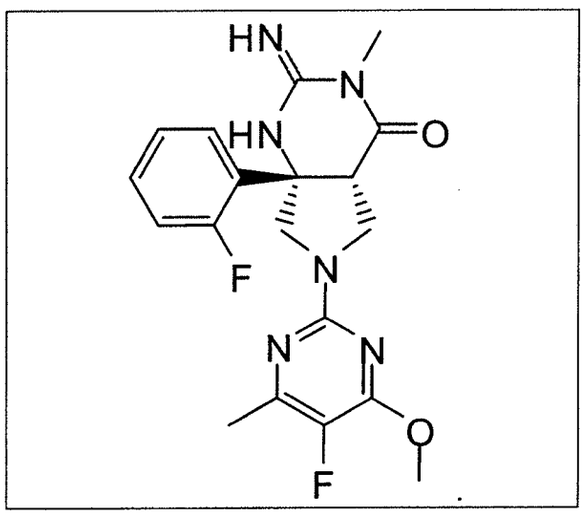
14. A compound, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, said compound having the following structure:



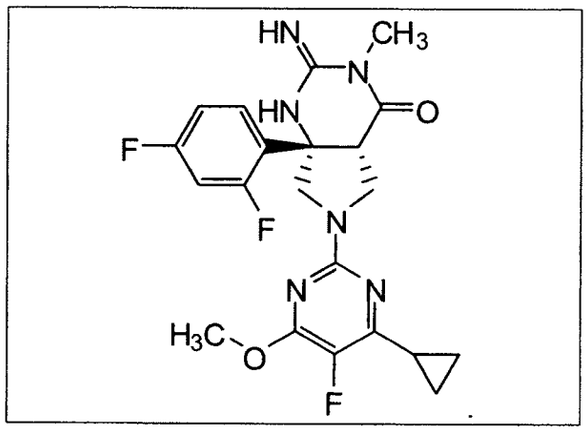
15. A compound, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, said compound having the following structure:



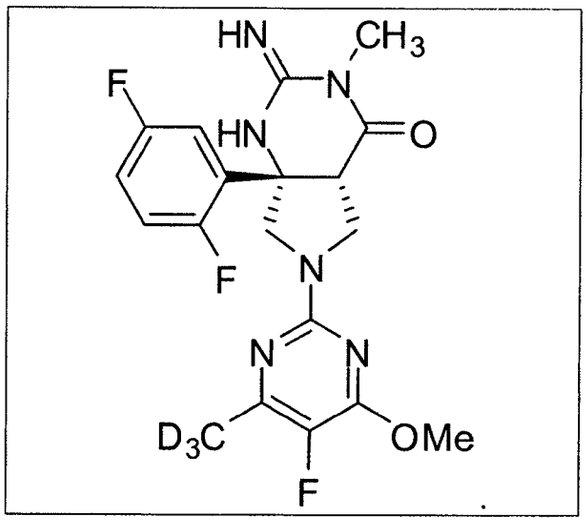
16. A compound, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, said compound having the following structure:



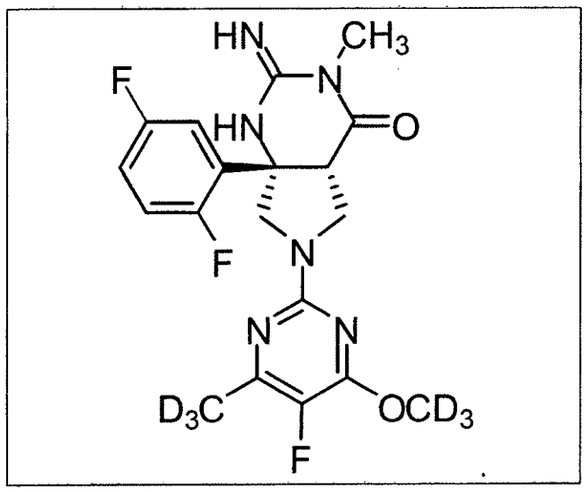
17. A compound, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, said compound having the following structure:



18. A deuterated compound, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said deuterated compound or said tautomer, said deuterated compound having the following structure:



19. A deuterated compound, or a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said deuterated compound or said tautomer, said deuterated compound having the following structure:



20. A pharmaceutical composition comprising at least one compound of any one of claims 1-19, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

21. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1-19, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, together with at least one additional therapeutic agent, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

22. A pharmaceutical composition of claim 21, wherein said at least one additional therapeutic agent is at least one agent selected from:

m_1 agonists; m_2 antagonists; cholinesterase inhibitors; galantamine; rivastigimine; N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; combinations of cholinesterase inhibitors and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; gamma secretase modulators; gamma secretase inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory agents; anti-inflammatory agents that can reduce neuroinflammation; anti-amyloid antibodies; vitamin E; nicotinic acetylcholine receptor agonists; CB1 receptor inverse agonists; CB1 receptor antagonists; antibiotics; 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; Tau kinase inhibitors; Tau aggregation

inhibitors; RAGE inhibitors; anti-Abeta vaccine; APP ligands; agents that upregulate insulin, cholesterol lowering agents; cholesterol absorption inhibitors; combinations of HMG-CoA reductase inhibitors and cholesterol absorption inhibitors; fibrates; combinations of fibrates and cholesterol lowering agents and/or cholesterol absorption inhibitors; nicotinic receptor agonists; niacin; combinations of niacin and cholesterol absorption inhibitors and/or cholesterol lowering agents; LXR agonists; LRP mimics; H3 receptor antagonists; histone deacetylase inhibitors; hsp90 inhibitors; 5-HT4 agonists; 5-HT6 receptor antagonists; mGluR1 receptor modulators or antagonists; mGluR5 receptor modulators or antagonists; mGluR2/3 antagonists; Prostaglandin EP2 receptor antagonists; PAI-1 inhibitors; agents that can induce Abeta efflux; Metal-protein attenuating compound; GPR3 modulators; and antihistamines.

23. A pharmaceutical composition of claim 22, wherein said at least one additional therapeutic agent is at least one cholinesterase inhibitor, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

24. A pharmaceutical composition of claim 23, wherein said at least one cholinesterase inhibitor is selected from donepazil, rivastigmine, and galantamine.

25. A pharmaceutical composition of claim 22, wherein said at least one additional therapeutic agent is at least one muscarinic agent selected from m_1 agonists and m_2 antagonists.

26. A pharmaceutical composition of claim 22, wherein said at least one additional therapeutic agent is at least one N-methyl-D-aspartate receptor inhibitor.

27. A pharmaceutical composition of claim 26, wherein said at least one N-methyl-D-aspartate receptor inhibitor is selected from memantine HCl.

28. A pharmaceutical composition of claim 22, wherein said at least one additional therapeutic agent is dimebolin (Dimebon®).

29. A method of inhibiting β-secretase comprising exposing a population of cells expressing β-secretase to at least one compound of any one of claims 1-19, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, in an amount effective to inhibit β-secretase.

30. A method of treating, preventing, and/or delaying the onset of an amyloid β pathology ("Aβ pathology") and/or one or more symptoms of said pathology comprising administering at least one compound of any one of claims 1-19, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, to a patient in need thereof in an amount effective to treat said pathology.

31. A method of claim 30, wherein said Aβ pathology is selected from Alzheimer's Disease, Down's syndrome, Parkinson's disease, memory loss, memory loss associated with Alzheimer's disease, memory loss associated with Parkinson's disease, attention deficit symptoms, attention deficit symptoms associated with Alzheimer's disease ("AD"), Parkinson's disease, and/or Down's syndrome, dementia, stroke, microgliosis and brain inflammation, pre-senile dementia, senile dementia, dementia associated with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and/or Down's syndrome, progressive supranuclear palsy, cortical basal degeneration, neurodegeneration, olfactory impairment, olfactory impairment associated with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and/or Down's syndrome, β-amyloid angiopathy, cerebral amyloid angiopathy, hereditary cerebral hemorrhage, mild cognitive impairment ("MCI"), glaucoma, amyloidosis, type II diabetes, hemodialysis complications (from β_2 microglobulins and complications arising therefrom in hemodialysis patients), scrapie, bovine spongiform encephalitis, and Creutzfeld-Jakob disease.

32. A method of claim 31, wherein said Aβ pathology is selected from Alzheimer's disease, Downs syndrome, Mild cognitive impairment, Glaucoma, Cerebral amyloid angiopathy, Dementia, Stroke, Microgliosis, Brain inflammation, and olfactory function loss associated with Alzheimer's Disease.

33. A method of claim 31, wherein said Aβ pathology is Alzheimer's disease.

34. A kit comprising a single container or multiple containers: (a) a pharmaceutically acceptable composition comprising one or more compounds of any one of claims 1-19, or a tautomer thereof, or pharmaceutically acceptable salt of said compound or said tautomer, (b) optionally pharmaceutically acceptable composition comprising one or more additional therapeutic agents; and (c) instructions for use their use.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/041202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61P25/28 A61K31/519

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/138264 A (SCHERING CORP [US]; ZHU ZHAONING [US]; MCKITTRICK BRIAN [US]; STAMFORD) 28 December 2006 (2006-12-28) cited in the application page 16, line 14 page 34, line 20 - line 23 claims 1,17,29,32,35,36	1,18,20, 29,34

☐ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 July 2009	14/07/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fanni, Stefano

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/041202

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006138264 A	28-12-2006	AR 054617 A1	04-07-2007
		AU 2006259572 A1	28-12-2006
		CA 2609582 A1	28-12-2006
		CN 101228163 A	23-07-2008
		EC SP078003 A	23-01-2008
		EP 1896478 A2	12-03-2008
		JP 2008201784 A	04-09-2008
		JP 2008543849 T	04-12-2008
		KR 20080029965 A	03-04-2008

COMPUESTOS DE 2- IMIDO- 3- METIL PIRROLO PIRIMIDINONA FENILO-SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES BACE- 1, COMPOSICIONES, Y SU USO

CORRELACION CON SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica prioridad sobre solicitud provisional estadounidense No. 61/047,006, presentada el 22 de abril de 2008, incorporada como referencia.

CAMPO DEL INVENTO

Este invento proporciona ciertos compuestos novedosos de 2- imino- 3- metil pirrolo pirimidinona y composiciones comprendiendo estos compuestos. Los compuestos y composiciones del invento son útiles como inhibidores BACE- 1 y para el tratamiento y prevención de varias patologías relacionadas con la producción del péptido β- amiloide ("Aβ") .

FUNDAMENTO

El péptido beta amiloide ("Aβ") es un componente principal de fibrilos y placas β amiloides, los cuales se consideran como una característica causante en un número creciente de patologías. Ejemplos de tales patologías incluyen, pero no están limitadas a, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, pérdida de memoria (incluyendo perdida de memoria asociada con enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson) , síntomas de déficit de atención (incluyendo síntomas de déficit de atención asociada con enfermedad de Alzheimer ("AD") , enfermedad de Parkinson, y síndrome de Down) , demencia (incluyendo demencia pre-senil, demencia senil, demencia asociada con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y síndrome de Down) , perlesía supranuclear progresiva, degeneración basal cortical, neurodegeneración, deterioro olfatorio (incluyendo deterioro olfatorio asociado con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y síndrome de Down) , angiopatía β- amiloide (incluyendo angiopatía cerebral amiloide) , hemorragia cerebral hereditaria, deterioro cognitivo leve ("MCI") , glaucoma, amiloideosis, diabetes tipo II, hemodiálisis (microglobulinas β_2 y complicaciones que se originan a partir de las mismas) , enfermedades neurodegenerativas tales como prurito lumbar, encefalitis espongiforme bovina, y enfermedad de Creutzfeld- Jakob y similares.

Los péptidos Aβ son péptidos cortos los cuales se forman a partir de la descomposición proteolítica anormal de la proteína de transmembrana llamada proteína precursora amiloide ("APP") . Los péptidos Aβ se forman a partir de la escisión de la APP mediante la actividad de la β- secretasa en la posición correspondiente al extremo N del péptido Aβ, y mediante actividad de la secretasa β en la posición correspondiente al extremo C del péptido Aβ. (APP también es escindida mediante la actividad de la secretasa β, resultando en el fragmento secretado no amiloideogénico conocido como APP*α* soluble) . La Enzima de Escisión de la APP sobre el sitio Beta ("BACE- 1") se considera como la principal proteasa de aspartilo responsable de la producción de péptido Aβ anormal mediante la actividad de la secretasa β. Se ha mostrado que la inhibición de BACE- 1 inhibe la producción de péptidos A*β*.

Se estima que la enfermedad de Alzheimer ("AD") afecta a más de 20 millones de personas en el mundo y se cree que es la causa más común de demencia. AD es una enfermedad caracterizada por la degeneración y pérdida de neuronas y también por la formación de placas seniles y enredos neurofibrilares. Actualmente, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se limita al tratamiento de sus síntomas más que a las causas subyacentes. Los agentes mejoradores de síntomas aprobados para este propósito incluyen, por ejemplo, antagonistas de receptores de N- metil- D- aspartato tales como memantina (Namenda®, Forrest Pharmaceuticals, Inc.) , inhibidores de la colinesterasa tales como donepezil (Aricept®, Pfizer) , rivastigmina (Exelon®, Novartis) , galantamina (Razadyne Reminyl®) , y tacrina (Cognex®) .

En AD, los péptidos Aβ, anormalmente formados a través de β- secretasa y actividad de β- secretasa, pueden formar estructuras terciarias que se agregan para formar fibrilos amiloides. Los péptidos A*β* también ha sido mostrados por formar oligómeros Aβ (algunas veces conocidos como "agregados Abeta" o "oligómeros Abeta ") . Los oligómeros A*β* son pequeñas estructuras multiméricas compuestas de 2 a 12 péptidos Aβ que son estructuralmente diferentes de los fibrilos *Aβ*. Los fibrilos amiloides pueden depositarse fuera de las neuronas en formaciones densas conocidas como placas seniles, placas neuríticas, o placas difusas en regiones del cerebro importantes para la memoria y percepción. Los oligómeros Aβ son citotóxicos cuando se inyectan en los cerebros de ratas o en cultivo celular. Esta formación y deposición de placas A*β* y/o formación de oligómeros Aβ, y la muerte neuronal resultante y deterioro cognitivo, están entre los sellos distintivos de patofisiología AD. Otros sellos distintivos de patofisiología AD incluyen enredos neurofibrilares intracelulares compuestos de

proteína Tau anormalmente fosforilada, y neuroinflamación. Existe evidencia que indica que los péptidos Aβ y fibrilos y placas *Aβ* juegan un rol casual en patofisiología AD. (Ver Ohno etal., *Neurobiology of Disease,* No. 26 (2007) , 134145.) Las mutaciones en los genes para APP y presenilinas ½ (PS1/2) son conocidas por producir AD familiar y un aumento en la producción de la forma aminoácida- 42 Aβ se considera como causativa. Aβ se ha mostrado como neurotóxica en cultivo y *in vivo.* Por ejemplo, cuando se inyecta en los cerebros de primates maduros, Aβ fibrilar produce la muerte de células neuronales alrededor del sitio de la inyección. También se ha publicado otra evidencia directa y circunstancial del rol de Aβ en etiología de Alzheimer.

BACE- 1 se ha convertido en un objetivo terapéutico aceptado para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, McConlogue, *J. Bio. Chem.,* vol. 282, No. 36 (Sept. 2007) , ha mostrado que reducciones parciales de actividad de la enzima BACE- 1 y reducciones concomitantes de niveles de *Aβ* llevan a una inhibición dramática de patología tipo AD impulsada por Aβ (mientras se minimizan los efectos secundarios de inhibición total) , haciendo β- secretasa un blanco para intervención terapéutica en AD. Ohno, *Neurobiology of Disease,* No. 26 (2007) , 134- 145, reporta que la supresión genética de BACE- 1 en ratones 5XFAD anula la generación de *A*β, bloquea la deposición amiloide, evita la pérdida de neuronas encontradas en la corteza cerebral y subículo (regiones cerebrales que manifiestan la amiloideosis más severa en ratones 5XFAD) , y rescata los déficits de memoria en ratones 5XFAD. El grupo también reporta que Aβ es finalmente responsable de la muerte neuronal en AD y concluye que lá inhibición de BACE- 1 ha sido validada como un enfoque para el tratamiento de AD. Roberds , *Human Mol. Genetics,* 2001, Vol. 10, No. 12, 1317- 1324, estableció que la inhibición o pérdida de actividad de secretasa Aβ no produce defectos fenotípicos profundos mientras induce una reducción concomitante en péptido β- amiloide. Luo, *Nature Neuroscience,* vol. 4, no. 3, March 2001, reporta que ratones deficientes en BACE- 1 tienen fenotipo normal y generación β- amiloide abolida.

BACE- 1 también se ha identificado o implicado como un blanco terapéutico para un número de otras patologías en las cuales se ha identificado que Aβ o fragmentos Aβ juegan un rol causante. Un ejemplo es en el tratamiento de síntomas tipo AD de pacientes con síndrome de Down. El gen que codifica APP es encontrado sobre el cromosoma 21, el cual también es el cromosoma encontrado como una copia extra en síndrome de Down. Los pacientes con síndrome de Down tienden a adquirir AD a

temprana edad, con casi todos aquellos con más de 40 años de edad mostrando Patología tipo Alzheimer. Se cree que esto se debe a la copia extra del gen APP encontrado en estos pacientes, la cual lleva a sobreexpresión de APP y por lo tanto a niveles aumentados de $A\beta$ causando la prevalencia de AD observada en esta población. Además, los pacientes con síndrome de Down que tienen una duplicación de una región pequeña del cromosoma 21 que no incluye el gen APP no desarrollan la patología AD. Así, se cree que los inhibidores de BACE- 1 podrían ser útiles para reducir la patología tipo Alzheimer en pacientes con síndrome de Down.

Otro ejemplo es en el tratamiento de glaucoma (Guo , *PNAS,* vol. 104, no. 33, Agosto 14, 2007) . Glaucoma es una enfermedad retinal del ojo y principal causa de cejera irreversible a nivel mundial. Guo reporta que el péptido $A\beta$ se localiza con células ganglionares de la retina apoptóticas (RGCs) en glaucoma experimental e induce pérdida significativa de células RGC *in vivo* en una forma dependiente de dosis- y tiempo. El reporte del grupo demostró que el enfocarse en diferentes componentes de la vía de formación y aglomeración del péptido $A\beta$, incluyendo inhibición de la β-secretasa sola y junto con otros enfoques, pueden efectivamente reducir apoptosis RGC glaucomatosa *in vivo.* Así, la reducción de la producción del péptido Aβ mediante la inhibición de BACE- 1 podría ser útil, sola o en combinación con otros enfoques, para el tratamiento de glaucoma.

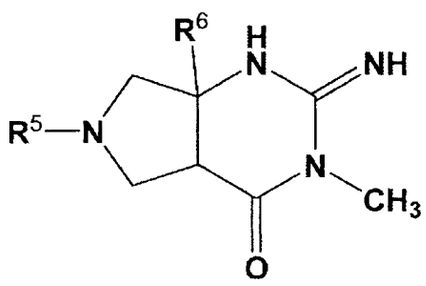
Otro ejemplo es en el tratamiento de deterioro olfatorio. Getchell, *Neurobiology of Aging,* 24 (2003) , 663- 673, ha observado que el epitelio olfatorio, un neuroepitelio que alinea la región posterior- dorsal de la cavidad nasal, exhibe muchos de los mismos cambios patológicos encontrados en los cerebros de pacientes AD, incluyendo depósitos de Aβ, la presencia de la proteína Tau hiperfosforilada, y neuritos distróficos entre otros. Otra evidencia en esta conexión ha sido reportada por Bacon AW, *Ann NY Acad Sci* 2002; 855:723- 31; Crino PB, Martin JA, Hill WD, *Ann Otol Rhinol Laryngol,* 1995;104:655- 61; Davies DC, , *Neurobiol Aging,* 1993;14:353- 7; Devanand DP, *Am J Psychiatr,* 2000;157:1399- 405; y Doty RL, , *Brain Res Bull,* 1987;18:597- 600. Es razonable indicar que direccionar tales cambios por reducción de Ap mediante inhibición de BACE- 1 podría ayudar a restaurar la sensibilidad olfatoria en pacientes con AD.

Otras patologías diversas caracterizadas por la formación y deposición inapropiada de $A\beta$ o fragmentos del mismo, y/o por la presencia de fibrilos amiloides, incluyen enfermedades neurodegenerativas tales como prurito lumbar, encefalitis

espongiforme bovina, enfermedad de Creutzfeld- Jakob y similares, diabetes tipo II (las cuales se caracterizan por la acumulación localizada de fibrilos amiloides citotóxicos en las células productoras de insulina del páncreas) , y angiopatía amiloide En cuanto a esto, se puede hacer referencia a la literatura de patentes. Por ejemplo, Kong , US2008/0015180, divulga métodos y composiciones para tratar amiloideosis con agentes que inhiben la formación de péptidos Aβ. Aún otras patologías caracterizadas por la formación y deposición inapropiada de $A\beta$ o fragmentos del mismo, y/o mediante la presencia de fibrilos amiloides, y/o para las cuales los inhibidores de BACE- 1 se espera sean de valor terapéutico, se discuten adicionalmente a continuación.

El potencial terapéutico de inhibir la deposición de $A\beta$ ha motivado a muchos grupos a caracterizar BACE- 1 e identificar BACE- 1 y otros inhibidores de la enzima secretasa. Ejemplos a partir de la literatura de patentes son crecientes e incluyen WO2006009653, WO2007005404, WO2007005366, WO2007038271, WO2007016012, US2005/0282826, US2007072925, WO2007149033, WO2007145568, WO2007145569, WO2007145570,WO2007145571, WO2007114771, US20070299087, WO2005/016876, WO2005/014540, WO2005/058311, WO2006/065277, WO2006/014762, WO2006/014944, WO2006/138195, WO2006/138264, WO2006/138192, WO2006/138217, WO2007/050721, WO2007/053506, y WO2007/146225.

WO2006/138264, (Zhu) divulga ciertos inhibidores de proteasa de aspartilo, composiciones farmacéuticas comprendiendo dichos compuestos, y su uso en el tratamiento de enfermedad cardiovascular, enfermedades cognitivas y neurodegenerativas, y su uso como inhibidores del Virus de Inmunodeficiencia Humana, plasmepsinas, catepsina D, y enzimas protozoarias. Los compuestos divulgados en Zhu incluyen compuestos de la fórmula:

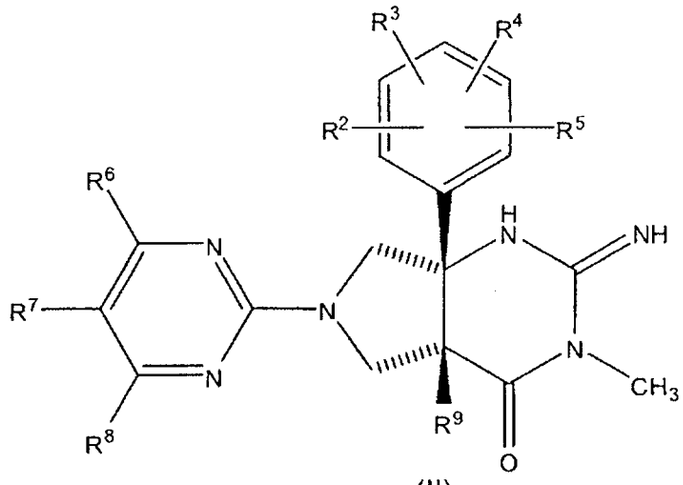


en donde R^5 y R^6 son como se definieron en la presente. Todos los compuestos ejemplificados en WO'264 contienen un tiofenilo o un grupo tiofenilo sustituido en la posición correspondiente a R^6.

RESUMEN DEL INVENTO

En una realización, el presente invento proporciona ciertos compuestos de 2-imino- 3- metil pirrolo pirimidona (colectivamente o individualmente citados en la presente como "compuestos del invento") , como se describieron en la presente.

En una realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II) :



(II)

e incluyen tautómeros del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de dichos compuestos y dichos tautómeros, en donde R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9 son cada uno son seleccionados independientemente y en donde:

R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, y ciano;

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^4 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^5 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, y cloro;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquil- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro;

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo; y

R^9 se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo inferior.

En otras realizaciones, el invento proporciona composiciones, incluyendo composiciones farmacéuticas, comprendiendo uno o más compuestos del invento (ej., un compuesto del invento) , o un tautómero del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto(s) y/o dicho tautómero(s) , opcionalmente junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, opcionalmente en un vehículo o diluyente aceptable (ej., farmacéuticamente aceptable) .

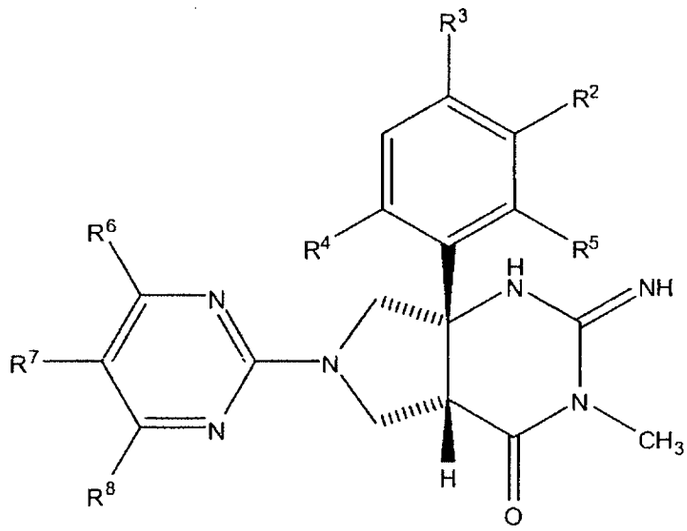
En otras realizaciones, el invento proporciona varios métodos de tratar, prevenir, aliviar, y/o retardar el comienzo de una patología beta amiloide (Aβ patología) y/o un síntoma o síntomas del mismo, comprendiendo administrar una composición comprendiendo una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento, o un tautómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho(s) compuesto(s) y/o dicho tautómero(s) , a un paciente en necesidad del mismo. Tales métodos opcionalmente adicionalmente comprenden administrar una cantidad efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales apropiados para tratar el paciente.

Estas y otras realizaciones del invento, las cuales se describen en detalle a continuación o serán fácilmente manifiestas a aquellos con experiencia común en el estado de la técnica, están incluidas dentro del alcance del invento.

DESCRIPCION DETALLADA:

En una realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II) como se describió anteriormente.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A) :



(II-A)

e incluyen tautómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno seleccionados independientemente y en donde:

R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^4 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^5 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, y cloro;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, el presente invento incluye un estereoisómero o mezcla racémica de un compuesto del invento, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero. Se debe apreciar que, mientras el presente invento incluye todos los estereoisómeros y mezclas racémicas de los compuestos del invento, la estereoconfiguración mostrada en las fórmulas estructurales y en los ejemplos son estereoisómeros preferidos.

En otra realización, el presente invento incluye deuteratos de los compuestos del invento, o tautómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto deuterado o tautómero del invento. Ejemplos específicos no limitantes de compuestos deuterados del invento son como se describieron y ejemplificaron en la presente e incluyen, compuestos deuterados de las Fórmulas (II^d) , (II- AA^{d1}) , y (II- AA^{d2}) , y los compuestos deuterados de los ejemplos 44 y 45, más adelante. Aquellos con experiencia común en el estado de la técnica fácilmente apreciarán que, además de los ejemplos no limitantes mostrados, otros átomos de hidrógeno disponibles se pueden deuterar en una forman similar como se describe en la presente más adelante. Tales compuestos deuterados también se consideran dentro de los compuestos del invento.

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y:

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, - CH_2OH, - CH_2CH_2OH, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro;

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, n- propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo;

y R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se definieron en la Fórmula (II) .

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y:

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro;

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo;

y R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se definieron en la Fórmula (II) .

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y:

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro;

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo;

y R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se definieron en la Fórmula (II) .

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y:

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro;

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1- difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo;

y R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se definieron en la Fórmula (II) .

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor;

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior;

y R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se definieron en la Fórmula (II) .

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (10) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y:

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor;

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo;

y R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se definieron en la Fórmula (II) .

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor;

R^8 es metilo;

y R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se definieron en la Fórmula (II) .

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y:

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor;

R^8 es etilo;

y R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se definieron en la Fórmula (II) .

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 es metoxilo; R^7 es flúor;

R^8 es ciclopropilo;

y R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se definieron en la Fórmula (II) .

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor;

R^8 es metoxilo:

y R^2, R^3, R^4, y R^5 son como se definieron en la Fórmula (II) .

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF2CH3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, y metoxilo;

R7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo y ciclopropilo.

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 es metilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metoxilo.

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 es metoxilo:

R^7 es flúor; y

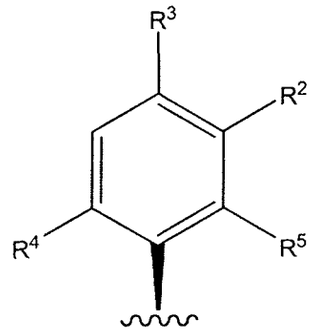
R^8 es ciclopropilo.

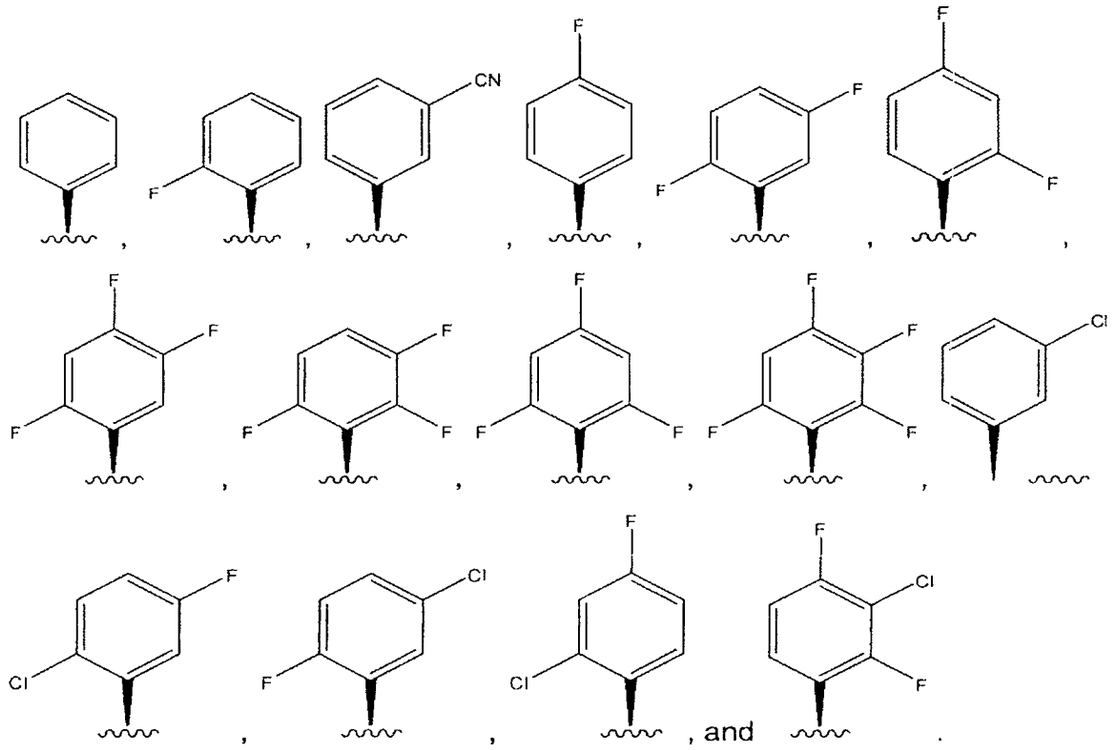
En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II- A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF2CH3;

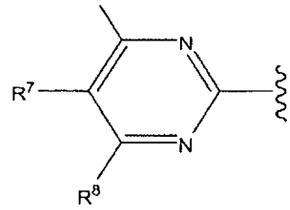
R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

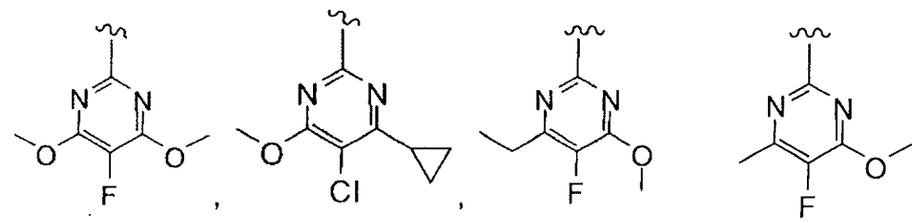
R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo;

y la fracción  mostrada en la Fórmula (II- A) se selecciona a partir de:



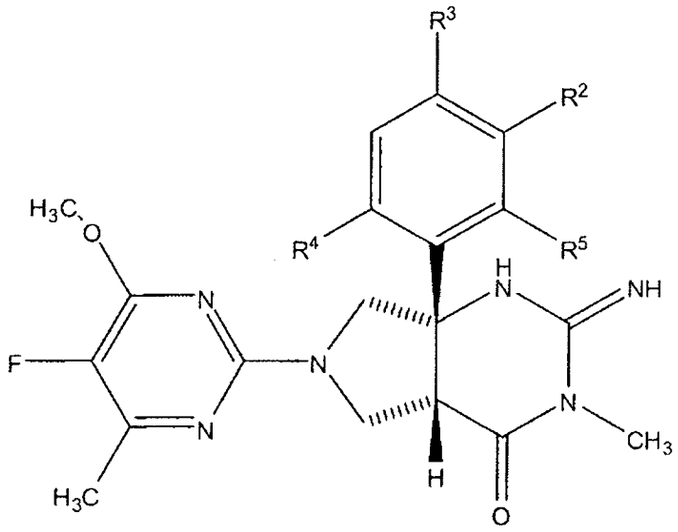
En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II) y (II-A) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

la fracción  en la Fórmula (II- A) se selecciona a partir del el grupo



que consta de y

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-AA) :



(II-AA),

e incluyen tautómeros del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos tautómeros, en donde:

R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

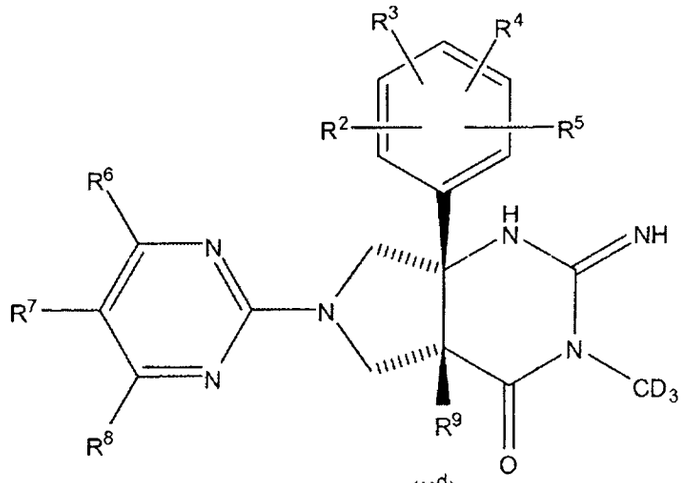
R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^4 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano; y

R^5 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, y cloro.

Como se anotó anteriormente, uno o más átomos de hidrógeno disponibles en los compuestos del invento pueden reemplazarse por deuterio. El compuesto resultante es citado en la presente como un compuesto "deuterado" del invento o, alternativamente, como "deuterado(s) " de compuestos del invento. Los compuestos del invento se pueden deuterar en una forma conocida por aquellos con experiencia común en el estado de la técnica, ej., como se describe más adelante.

Así, en una realización, los compuestos deuterados del invento tienen la fórmula estructural (II^d) :



(II^d)

e incluyen tautómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de dichos compuestos deuterados y dichos tautómeros, en donde R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9 son cada uno seleccionados independientemente y en donde:

la fracción - CD_3 representa una forma deuterada de la fracción - CH_3;

R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, y ciano;

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^4 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^5 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, y cloro;

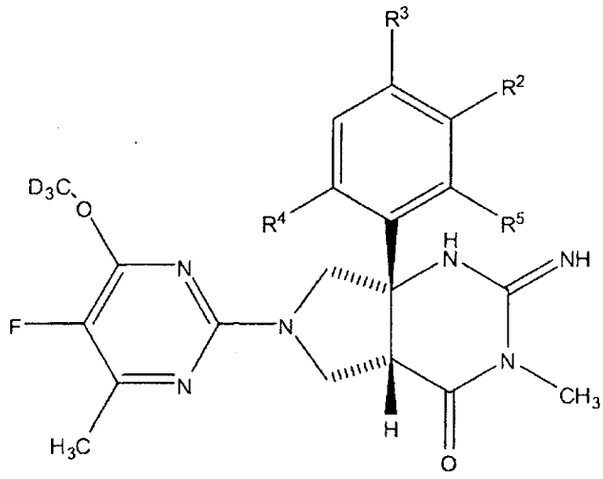
R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro;

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo; y R^9 se selecciona a partir de hidrógeno y alquilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II^d) , uno o más átomos de hidrógeno adicionales disponibles en R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, y R^9 pueden intercambiarse por deuterio. Las versiones deuteradas de todas las realizaciones de los compuestos del invento descritas en la presente se contemplan dentro del alcance del invento.

En otra realización, los compuestos del invento son deuterados y tienen la fórmula estructural (II- AA^{d1}) :



(II-AA^{d1}),

e incluyen tautómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos tautómeros, en donde:

la fracción - CD_3 representa una forma deuterada de la fracción - CH_3;

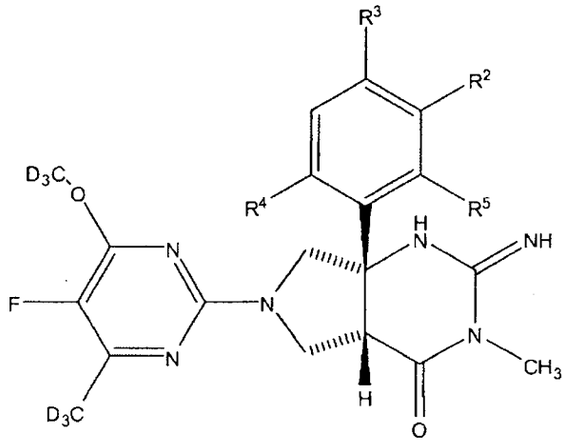
R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^4 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano; y

R^5 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, y cloro.

En otra realización, los compuestos del invento son deuterados y tienen la fórmula estructural (II- AA^{d2}) :



(II-AA^{d2}),

e incluyen tautómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos tautómeros, en donde:

la fracción - CD_3 representa una forma deuterada de la fracción - CH_3;

la fracción - OCD_3 representa una forma deuterada de la fracción - OCH_3;

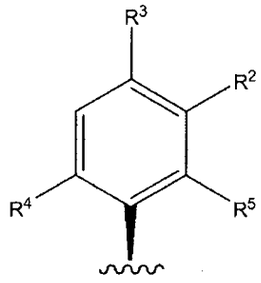
R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

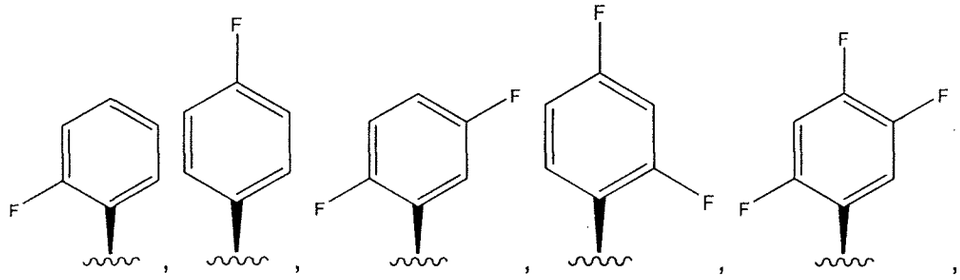
R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^4 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano; y

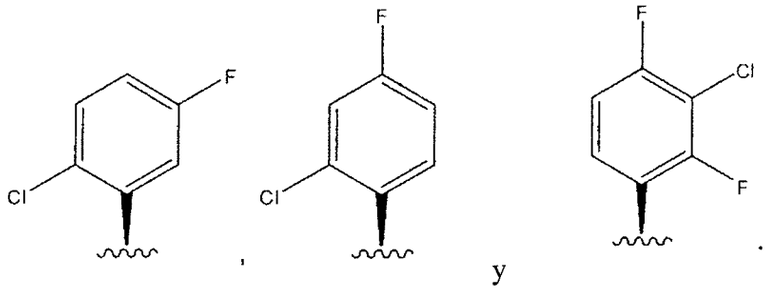
R^5 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, y cloro.

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (II^d) , (II- AA) , (II- AA^{d1}) , y (II-
AA^{d2}) :

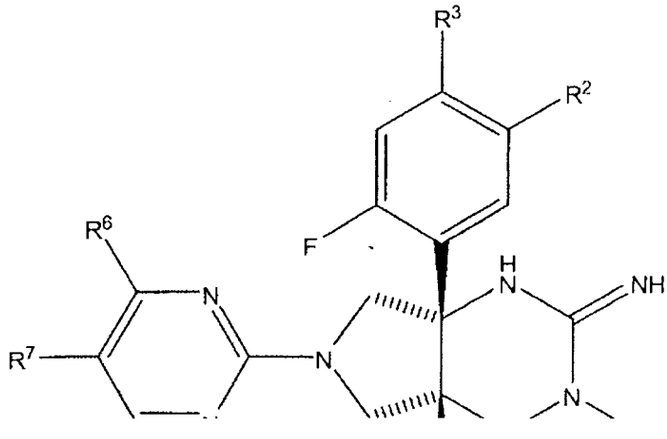
la fracción  mostrada en la Fórmula (II- AA) se selecciona a partir de



y

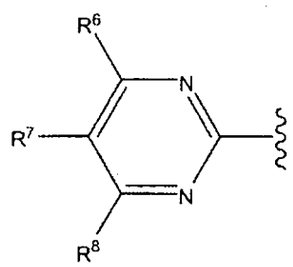
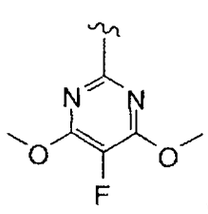
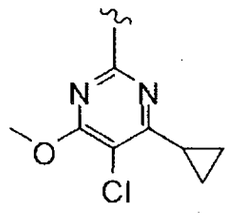
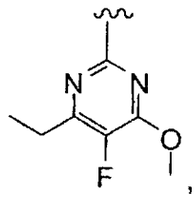
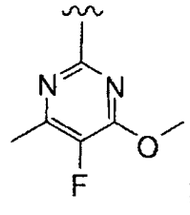


En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-AB) :



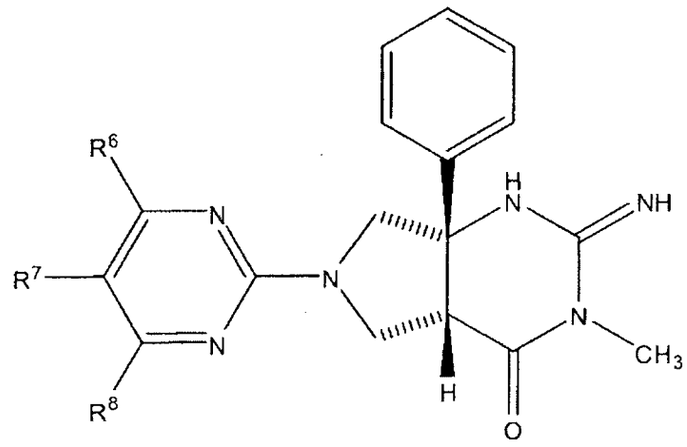
e incluyen tautómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos tautómeros, en donde:

cada variable se selecciona independientemente de las otras y en donde:

la fracción  mostrada en (II- AB) se selecciona a partir del grupo que consta de  ,  ,  , y  ;

cualquiera R^2 es F y R^3 es H o R^2 es H y R^3 es F.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A1) :



(II-A1)

e incluyen tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de dichos compuestos o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se seleccionan independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A1) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A1) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A1) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A1) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1- difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A1) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A1) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - $CF2CH_3$;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A1) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A1) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A1) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A1) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A1) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es ciclopropilo.

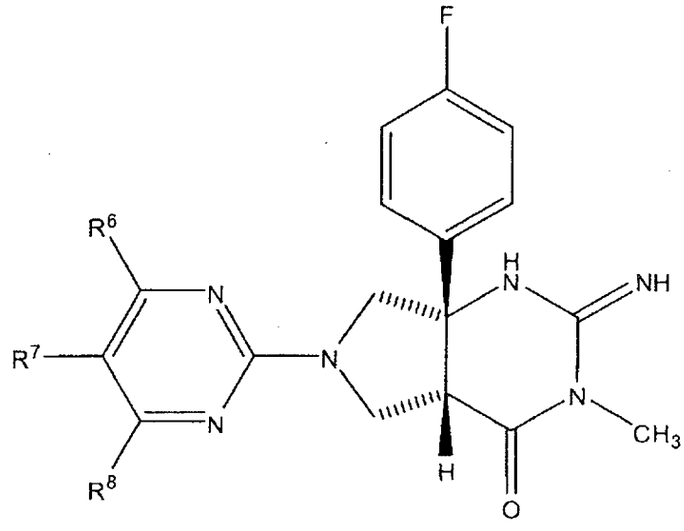
En otra realización, en la Fórmula (II- A1) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A2) :



(II-A2)

e incluyen tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A2) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A21) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A2) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A2) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1-difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A2) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A2) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF_2CH_3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A2) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A2) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A2) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A2) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A2) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es ciclopropilo.

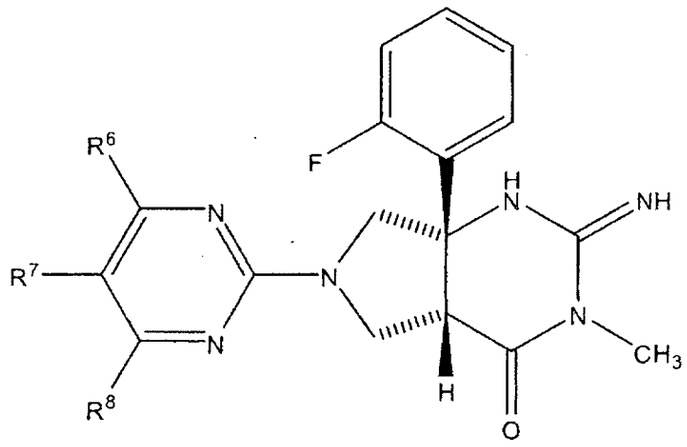
En otra realización, en la Fórmula (II- A2) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A3) :



(II-A3)

e incluyen tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A3) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A3) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A3) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A3) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1- difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A3) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A3) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF_2CH_3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A3) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A3) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A3) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A3) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A3) :

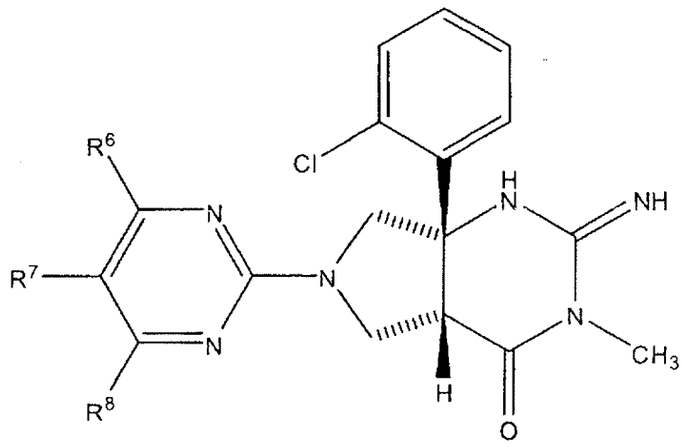
R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A3) : R^6 es metoxilo; R7 es flúor; y R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II- A4) :



(II-A4)

e incluyen tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A4) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A4) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A4) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (H- A4) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1- difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A4) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A4) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF_2CH_3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A4) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A4) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A4) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A4) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A4) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es ciclopropilo.

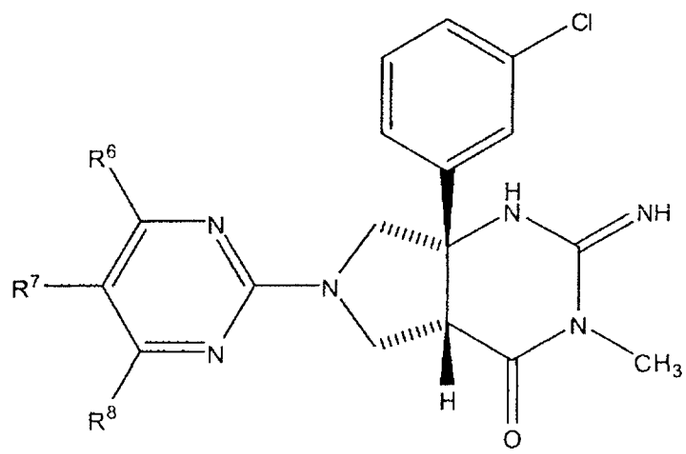
En otra realización, en la Fórmula (II- A4) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A5) :



(II-A5)

e incluyen tautómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A5) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A5) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A5) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A5) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1- difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A5) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A5) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF2CH3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A5) : R^6 es metoxilo; R7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A5) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A5) :

R^6 es metoxilo; R7 es flúor; y R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A5) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A5) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es ciclopropilo.

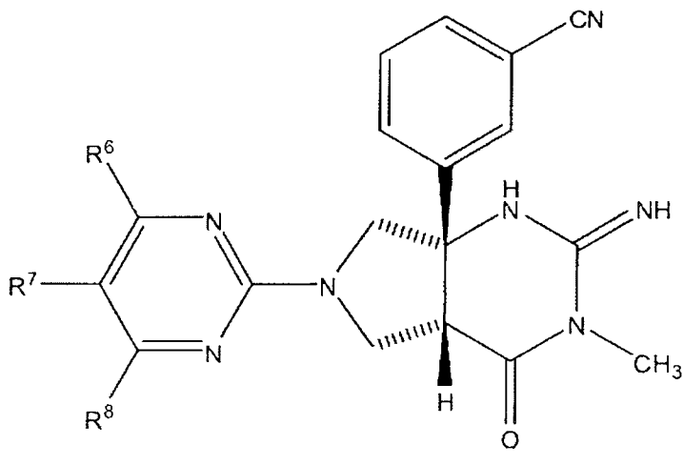
En otra realización, en la Fórmula (II- A5) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A6) :



(II-A6)

e incluyen tautómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A6) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A6) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A6) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A6) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1- difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A6) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A6) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF^2CH^3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A6) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A6) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A6) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A6) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A6) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es ciclopropilo.

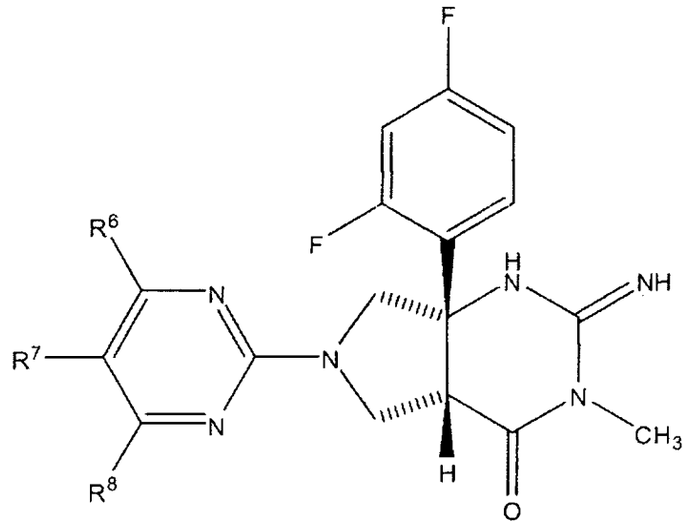
En otra realización, en la Fórmula (II- A6) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A7) :



(II-A7)

e incluyen tautómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A7) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A7) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A7) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A7) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1- difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A7) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A7) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF_2CH_3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A7) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, y metoxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A7) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A7) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A7) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A7) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A7) :

R^6 es metoxilo; R^7 es flúor; y

R^8 es ciclopropilo.

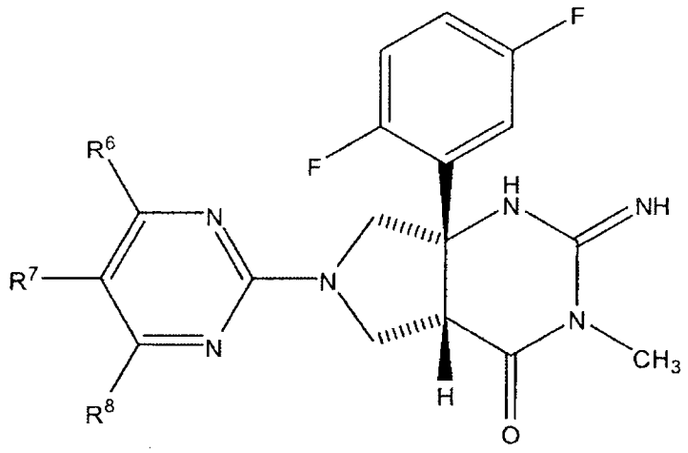
En otra realización, en la Fórmula (II- A7) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A8) :



(II-A8)

e incluyen tautómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A8) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, y metoxilo;

R7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A8) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A8) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A8) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A8) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A8) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF_2CH_3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A8) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, y metoxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A8) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1-difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A8) :
R^6 es metoxilo;
R7 es flúor; y
R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A8) :
R^6 es metoxilo;
R^7 es flúor; y
R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

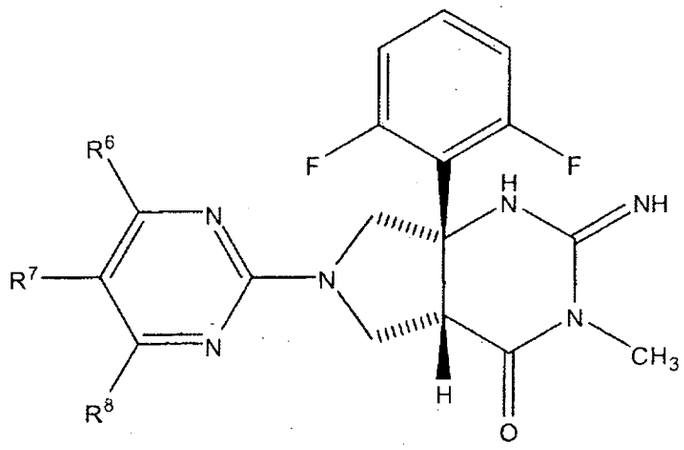
En otra realización, en la Fórmula (II- A8) :
R^6 es metoxilo; R^7 es flúor; y
R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A8) :
R^6 es metoxilo;
R^7 es flúor; y
R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A8) :
R^6 es metoxilo;
R^7 es flúor; y
R^8 es ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A8) :
R^6 es metoxilo;
R^7 es flúor; y
R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A9) :



(II-A9)

e incluyen tautómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A9) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A9) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A9) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A9) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo; R7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1- difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A9) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A9) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF_2CH_3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A9) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A9) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A9) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A9) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A9) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es ciclopropilo.

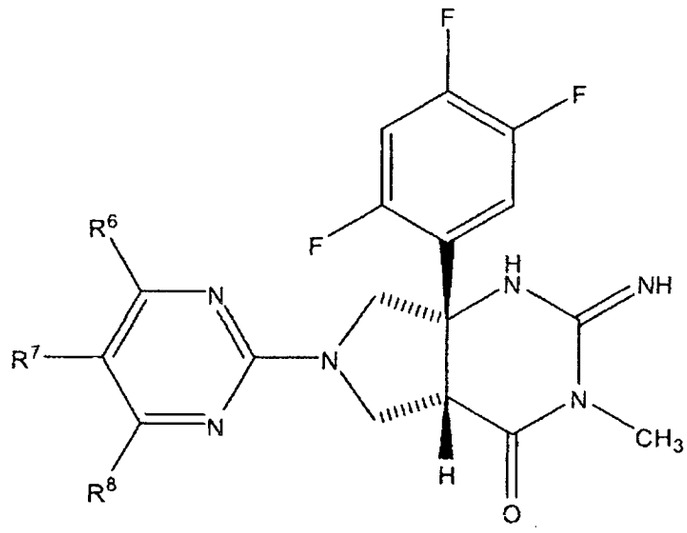
En otra realización, en la Fórmula (II- A9) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A10) :



(II-A10)

e incluyen tautómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A10) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (43- A10) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A10) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A10) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1- difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A10) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (44- A10) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF2CH3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A10) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A10) :

150

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A10) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A10) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A10) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

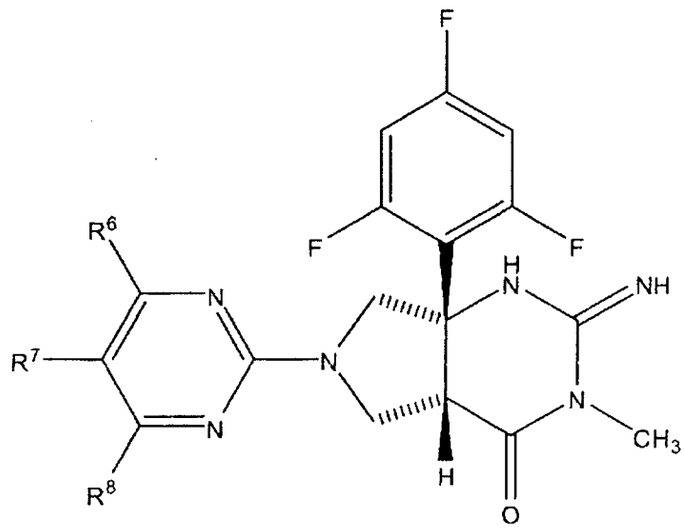
R^8 es ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A10) :

R^6 es metoxilo; R^7 es flúor; y

R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A11) :



(II-A11)

e incluyen tautómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A11) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A11) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

151

En otra realización, en la Fórmula (II- A11) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A11) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1-difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A11) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A11) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF_2CH_3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A11) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A11) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A11) :

R^6 es metoxilo; R^7 es flúor; y R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A11) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A11) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es ciclopropilo.

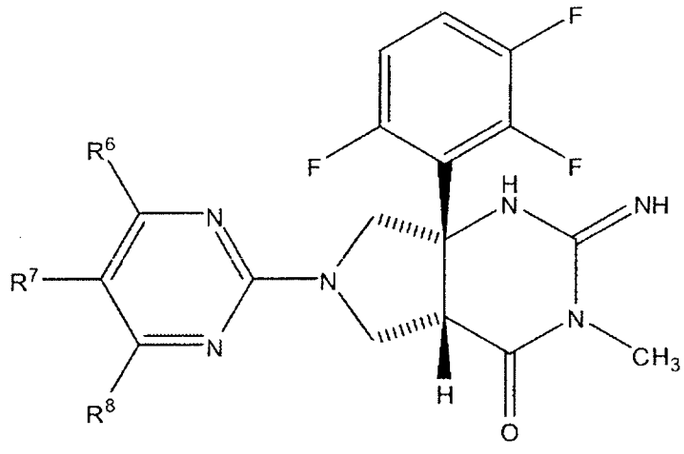
En otra realización, en la Fórmula (II- A11) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A12) :



(II-A12)

e incluyen tautómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A12) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A12) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A12) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A12) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1-difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A12) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A12) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - $CF2CH_3$;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A12) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A12) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A12) :

R^6 es metoxilo; R^7 es flúor; y R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A12) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A12) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es ciclopropilo.

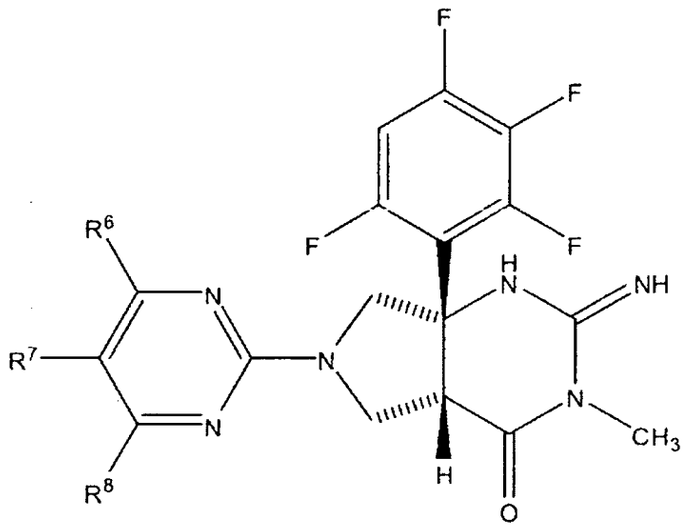
En otra realización, en la Fórmula (II- A12) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A13) :



(II-A13)

e incluyen tautómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A13) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A13) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A13) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo; R7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A13) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1- difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A13) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A13) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF_2CH_3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A13) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A13) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A13) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A13) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A13) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es ciclopropilo.

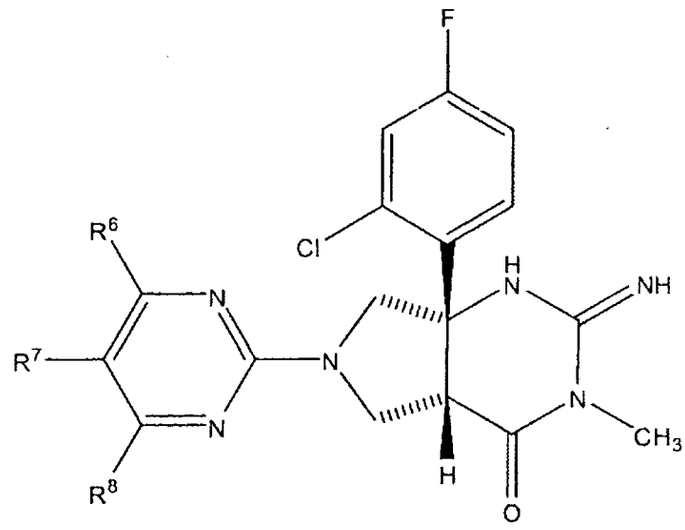
En otra realización, en la Fórmula (II- A13) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A14) :



(II-A14)

e incluyen tautómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A14) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A14) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A14) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A14) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1- difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (55- A14) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A14) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF_2CH_3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A14) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A14) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A14) :

R^6 es metoxilo; R^7 es flúor; y R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A14) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A14) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

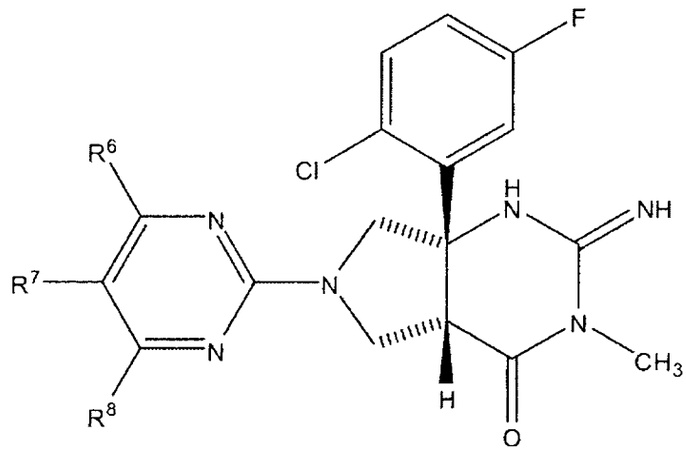
R^8 es ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A14) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A15) :



(II-A15)

e incluyen tautómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (II- A15) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A15) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A15) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A15) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1- difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (58- A15) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A15) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF2CH3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A15) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A15) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A15) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A15) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A15) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es ciclopropilo.

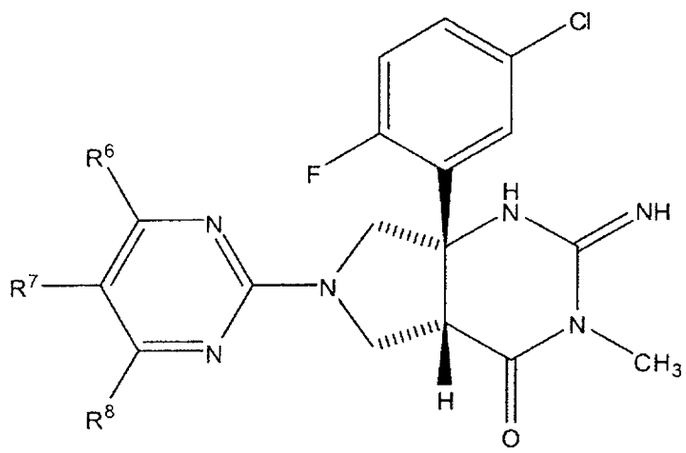
En otra realización, en la Fórmula (II- A15) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metoxilo.

En otra realización, los compuestos del invento tienen la fórmula estructural (II-A16) :



(II-A16)

e incluyen tautómeros y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos de dichos compuestos y/o dichos tautómeros, en donde cada uno de R^6, R^7, y R^8 se selecciona independientemente y como se definió en la Fórmula (II) .

En otra realización, en la Fórmula (60- A16) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometilo, trifluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo,
ciclobutilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, difluoroetoxilo, y trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A16) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, difluorometoxilo, y trifluorometoxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, difluorometilo, 1,1- difluoroetilo, y 2,2,2- trifluoroetilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A16) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A16) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metoxilo y etóxilo:

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, isopropilo, metoxilo, etóxilo, trifluorometilo, 1,1- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, trifluorometoxilo, 1,1-difluoroetoxilo, y 2,2,2- trifluoroetoxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A16) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A16) , cada variable se selecciona independientemente de las otras y;

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF_2CH_3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A16) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, y alcoxilo inferior.

En otra realización, en la Fórmula (II- A16) :

R^6 es metoxilo;

R7 es flúor; y

R^8 se selecciona a partir de metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, y etóxilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A16) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A16) :

R^6 es metoxilo:

R^7 es flúor; y

R^8 es etilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A16) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es ciclopropilo.

En otra realización, en la Fórmula (II- A16) :

R^6 es metoxilo;

R^7 es flúor; y

R^8 es metoxilo.

En otra realización, 1 a 3 átomos de carbono de los compuestos del invento pueden reemplazarse con 1 a 3 átomos de silicio siempre y cuando todos los requerimientos de valencia sean satisfechos.

En otra realización, los compuestos del invento son cada uno de los compuestos de la Tabla I y tienen una estructura mostrada para el correspondiente ejemplo en los ejemplos preparativos más adelante.

Otras realizaciones, el presente invento incluyen tautómeros y estereoisómeros de cada uno de los compuestos en la Tabla I más adelante, y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de dichos compuestos, dicho estereoisómeros, y/o dichos tautómeros.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 1 en la Tabla I más adelante o un tautómero de los mismos. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 2 en la Tabla I más adelante o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 3 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 4 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 5 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 6 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 7 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 8 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 9 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 10 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 11 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 12 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 13 o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 14 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 15 o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 16 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 17 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 18 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 19 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 20 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 20 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 20 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 20 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 21 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 22 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

960

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 23 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 24 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 25 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 26 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 27 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 28 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 29 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 30 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 31 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 32 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 33 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 34 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 35 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 36 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 37 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 38 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 39 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 40 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 41 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

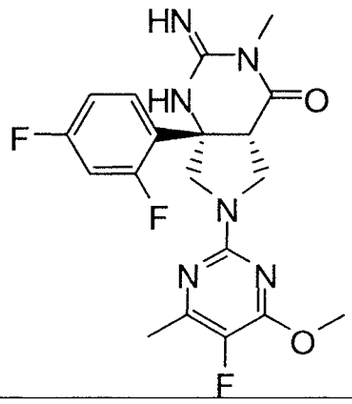
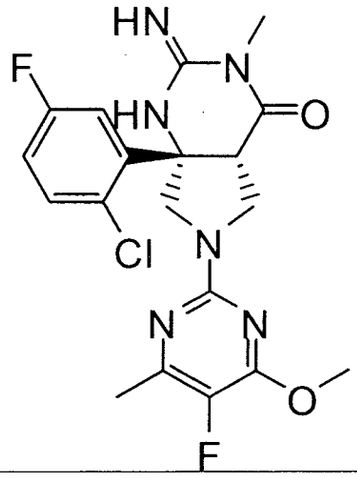
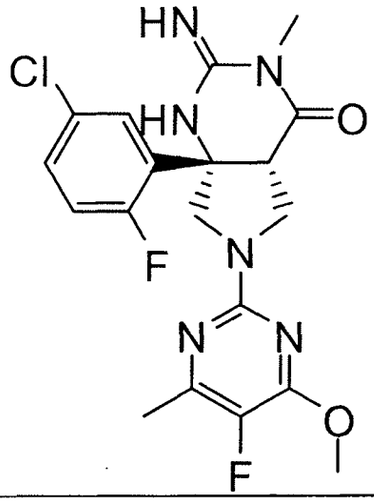
En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 42 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

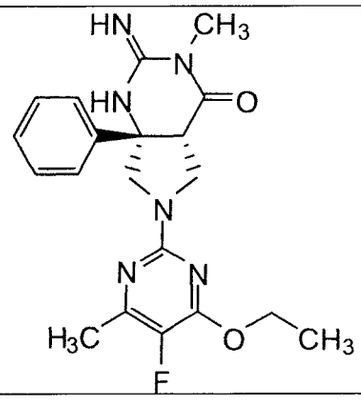
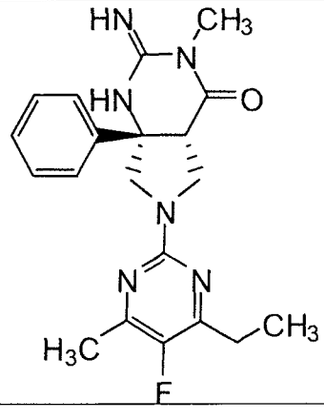
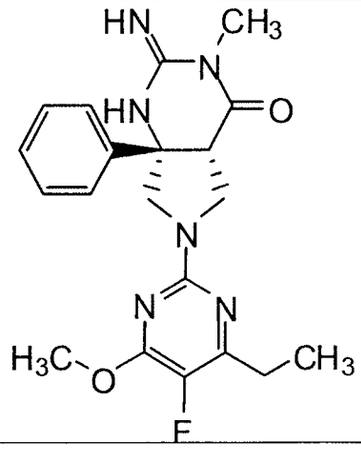
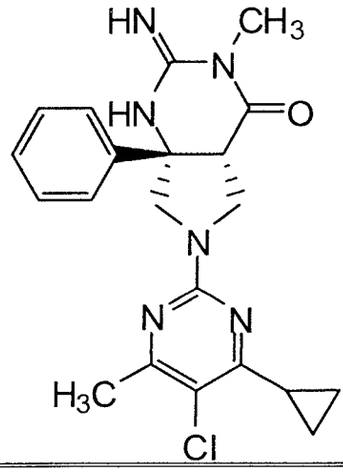
En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 43 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

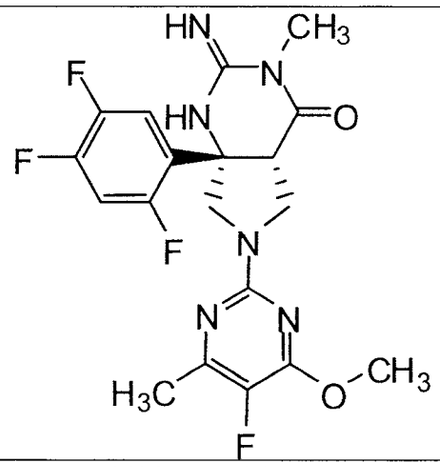
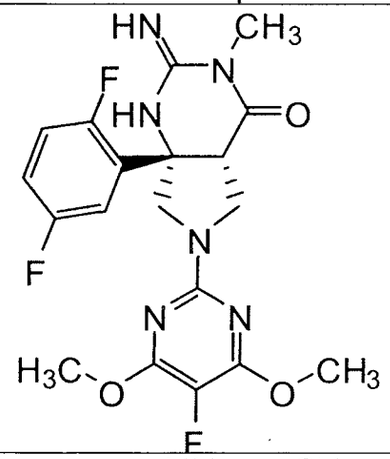
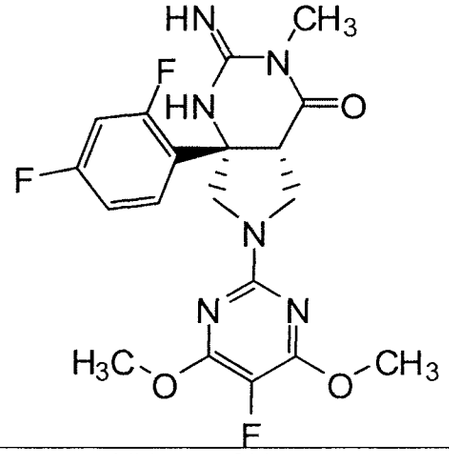
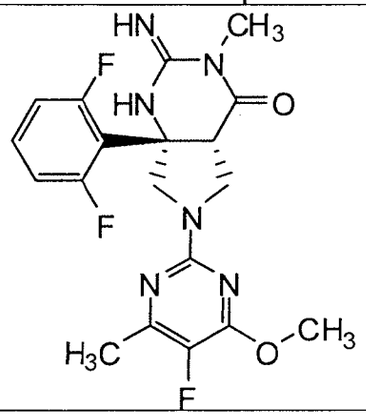
En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 44 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

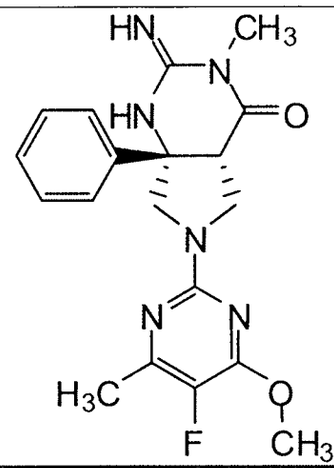
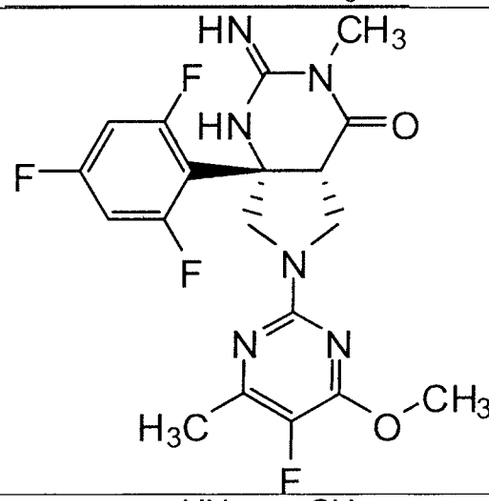
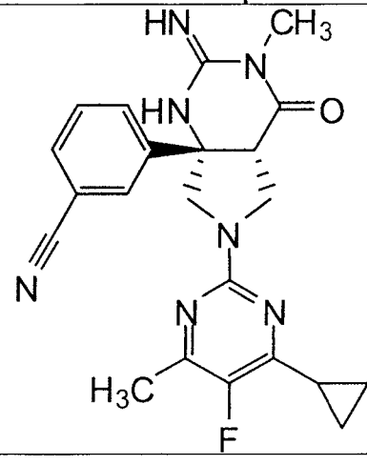
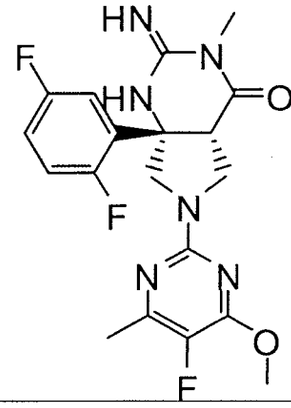
En otra realización, un compuesto del invento es el compuesto del ejemplo 45 en la Tabla I o un tautómero del mismo. En otra realización, un compuesto del invento es una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero.

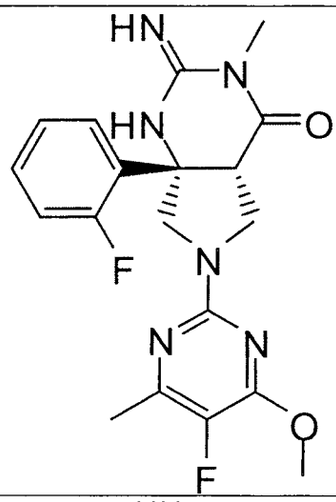
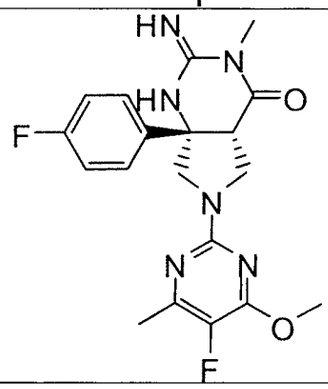
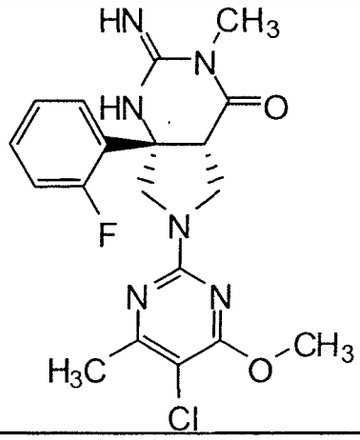
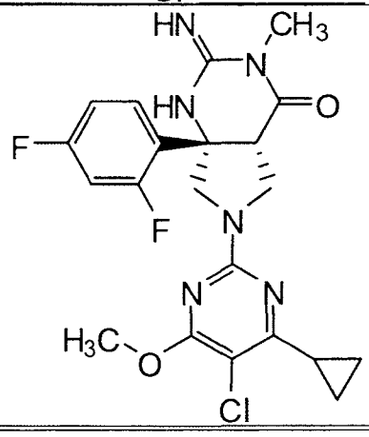
Tabla I

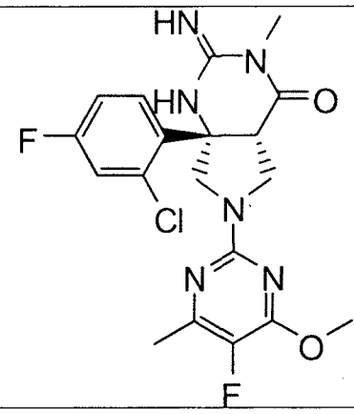
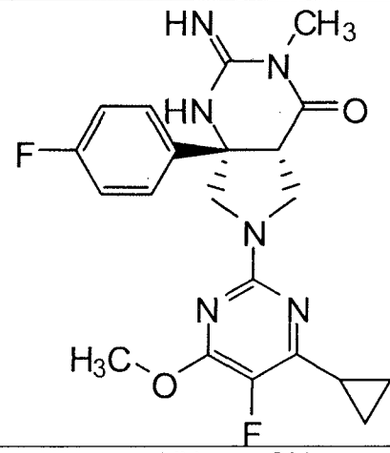
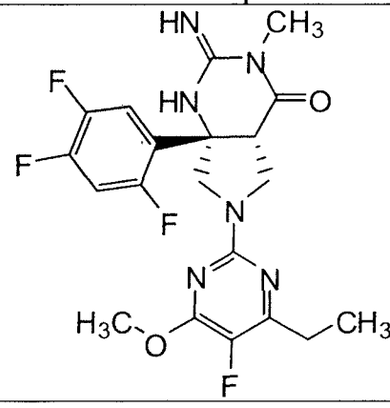
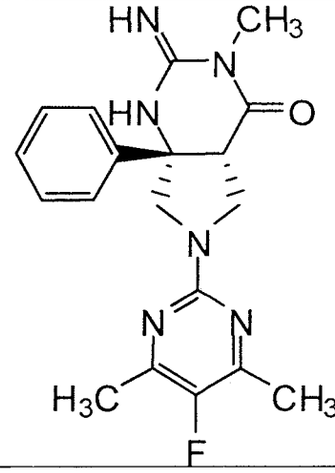
Ejemplo No.	Compuesto
1	
2	
3	

4	
5	
6	
7	

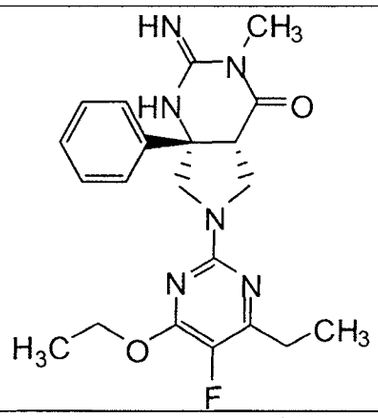
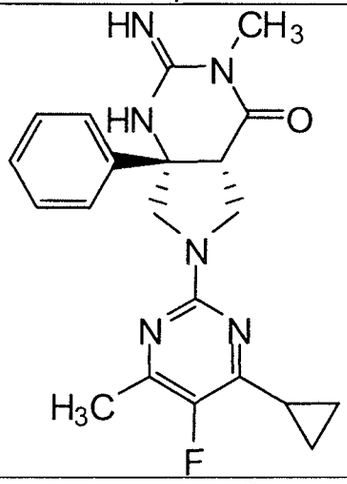
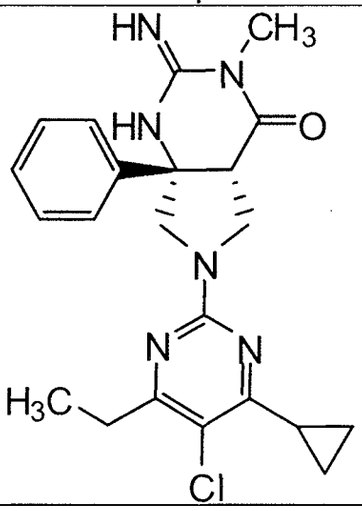
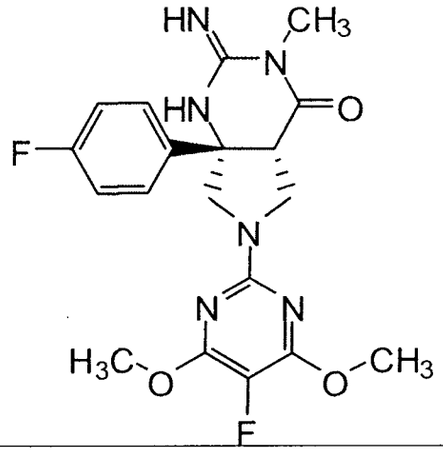
8	
9	
10	
11	

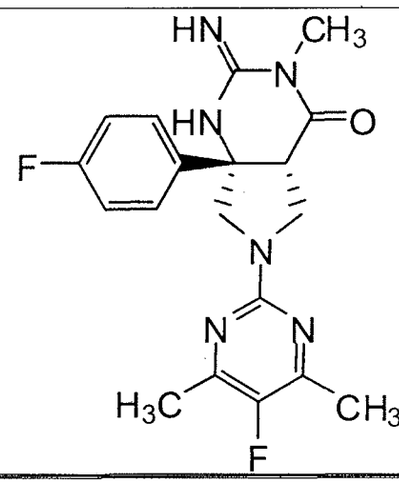
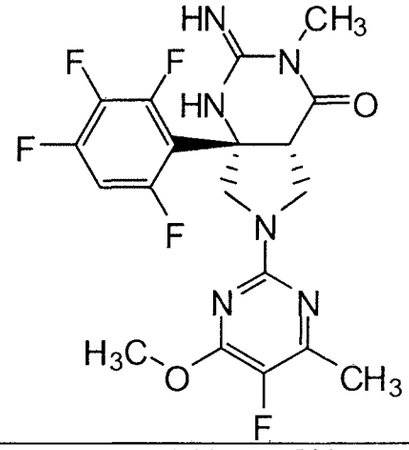
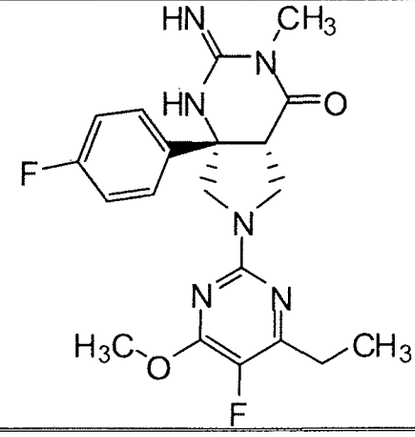
12	
13	
14	
15	

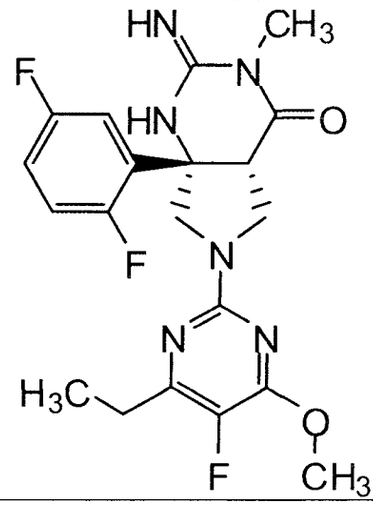
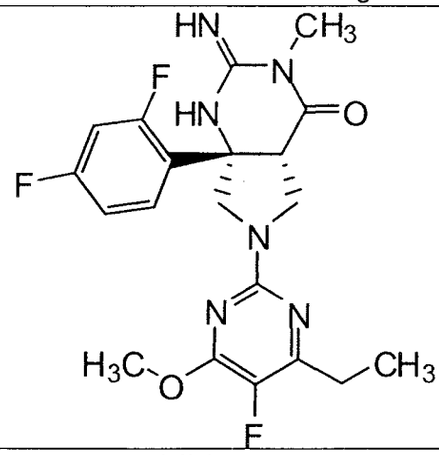
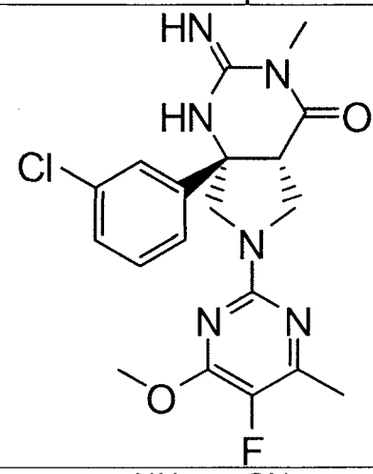
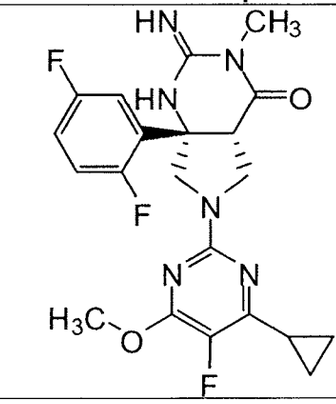
16	
17	
18	
19	

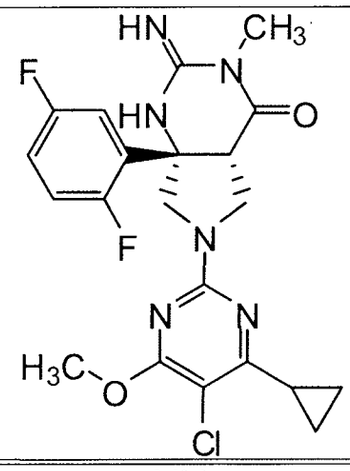
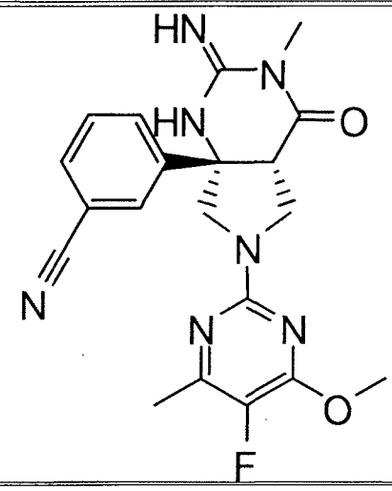
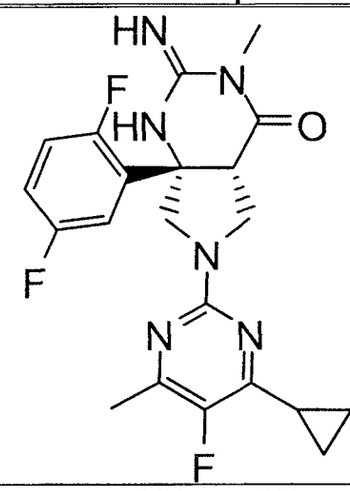
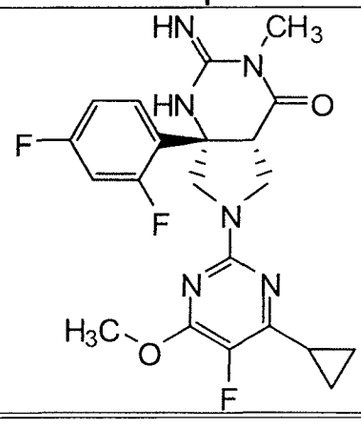
20	
21	
22	
23	

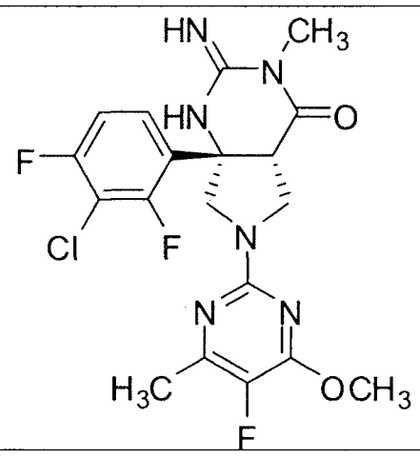
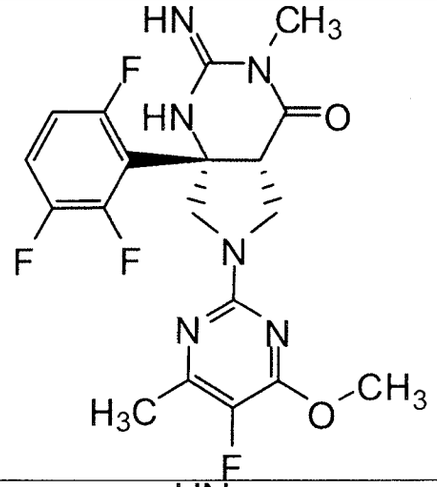
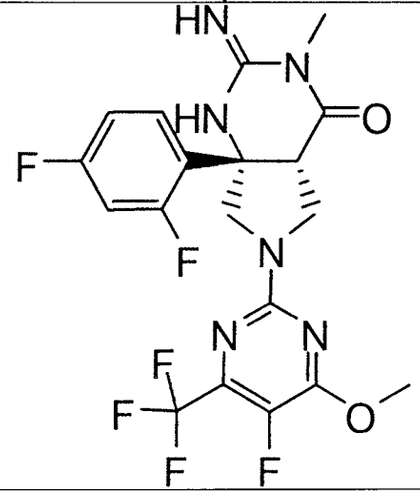
164

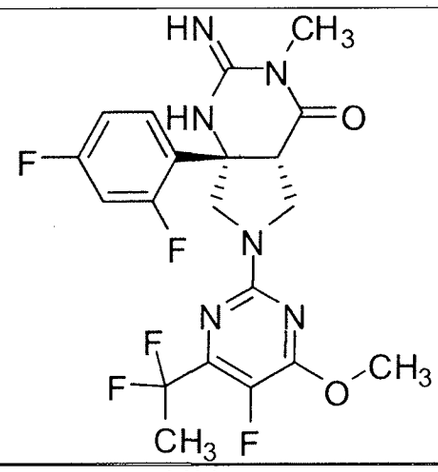
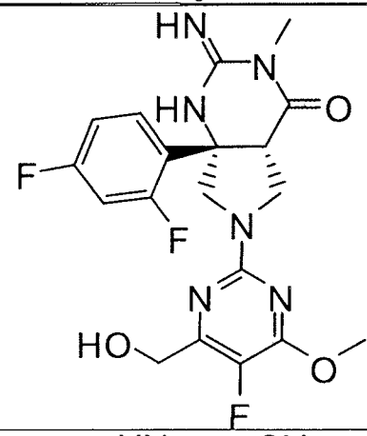
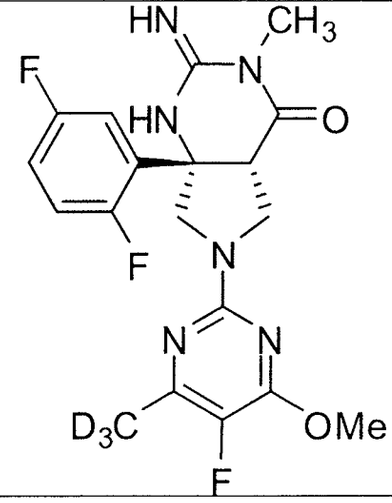
24	
25	
26	
27	

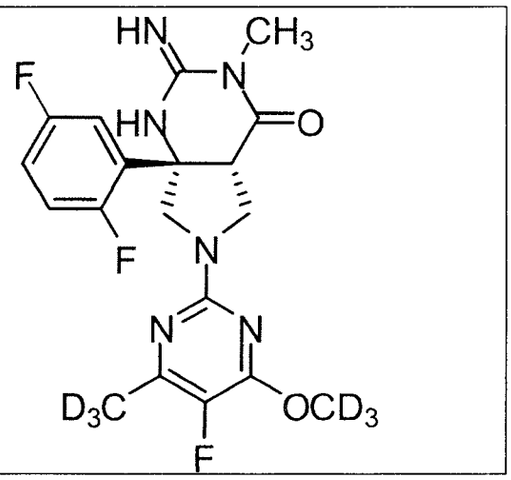
28	
29	
30	

31	
32	
33	
34	

35	
36	
37	
38	

39	
40	
41	

42	
43	
44	

45	

En otra realización, el invento proporciona una composición comprendiendo al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, y un vehículo o diluyente apropiado.

En otra realización, el invento proporciona una composición farmacéutica comprendiendo al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el invento proporciona una composición farmacéutica comprendiendo al menos un solvato de un compuesto del invento, o un tautómero o isómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el invento proporciona una composición farmacéutica comprendiendo al menos una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el invento proporciona una composición farmacéutica comprendiendo al menos un tautómero de un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el invento proporciona una composición farmacéutica comprendiendo al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero

del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, junto con al menos un agente terapéutico adicional, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos adicionales para utilizar en combinación con los compuestos del invento incluyen fármacos seleccionados del grupo que consta de: (a) fármacos útiles para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer y/o fármacos útiles para el tratamiento de uno o más síntomas de enfermedad de Alzheimer, (b) fármacos útiles para inhibir la síntesis Aβ, y (c) fármacos útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas.

Ejemplos adicionales no limitantes de agentes terapéuticos adicionales para utilizar en combinación con los compuestos del invento incluyen fármacos útiles para el tratamiento, prevención, retardo del comienzo, alivio de cualquier patología asociada con Aβ y/o un síntoma del mismo. Ejemplos no limitantes de patologías asociadas con Aβ incluyen: enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, pérdida de memoria, perdida de memoria asociada con Enfermedad de Alzheimer, perdida de memoria asociada con enfermedad de Parkinson, síntomas de déficit de atención, síntomas de déficit de atención asociada con enfermedad de Alzheimer ("AD") , enfermedad de Parkinson, y/o síndrome de Down, demencia, accidente cerebro vascular, microgliosis e inflamación cerebral, demencia pre- senil, demencia senil, demencia asociada con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o síndrome de Down, perlesía supranuclear progresiva, degeneración basal cortical, neurodegeneración, deterioro olfatorio, deterioro olfatorio asociado con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o Síndrome de Down, angiopatía β- amiloide, angiopatía cerebral amiloide, hemorragia cerebral hereditaria, deterioro cognitivo leve ("MCI") , glaucoma, amiloideosis, diabetes tipo II, complicaciones de hemodiálisis (derivadas de microglobulinas $\beta 2$ y complicaciones que se originan a partir de las mismas en pacientes de hemodiálisis) , prurito lumbar, encefalitis espongiforme bovina, y enfermedad de Creutzfeld- Jakob, comprendiendo administrar a dicho paciente al menos un compuesto del invento, o un tautómero o isómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en una cantidad efectiva para inhibir dicha patología o patologías.

En realizaciones del invento comprendiendo al menos un agente terapéutico adicional, ejemplos adicionales no limitantes de agentes terapéuticos adicionales para utilizar en combinación con compuestos del invento incluyen: antagonistas

muscarínicos (ej., agonistas m1 (tales como acetilcolina, oxotremorina, carbacol, o McNa343) , o antagonists m2 (tales como atropina, dicicloverina, tolterodina, oxibutinina, ipratropio, meoctramina, tripitamina, o galamina)) ; inhibidores de colinesterasa (ej., inhibidores de acetilo- y/o butirilcolinesterasa inhibidores tales como donepezil (Aricept®) , galantamina (Razadyne®) , y rivastigimina (Exelon®) ; antagonistas de receptores de N- metil- D- aspartato (ej., Namenda® (memantina HCI, disponible en Forrest Pharmaceuticals, Inc.) ; combinaciones de inhibidores de colinesterasa y antagonistas de receptores de N- metil- D- aspartato; moduladores de gamma secretasa; inhibidores de gamma secretasa; agentes anti- inflamatorios no esteroidales; agentes anti- inflamatorios que pueden reducir neuroinflamación; anticuerpos anti- amiloides (tales como bapineuzemab, Wyeth/Elan) ; vitamina E; agonistas de receptores de acetilcolina nicotínica; agonistas inversos de receptores CB1 o antagonistas de receptores CB1; antibióticos; secretagogos de la hormona de crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas AMPA; inhibidores PDE4; agonistas inversos GABAA; inhibidores de agregación amiloide; beta inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de actividad de alfa secretasa; inhibidores PDE- 10; inhibidores de las quinasas de la proteínaTau (ej., inhibidores GSK3beta, inhibidores cdk5, o inhibidores ERK) ; inhibidores de aglomeración de la proteína Tau (ej., Rember®) ; inhibidores RAGE (ej., TTP 488 (PF- 4494700)) ; vacuna anti- Abeta ; ligandos APP; agentes que regulan positivamente la insulina, agentes reductores de colesterol tales como inhibidores de HMG- CoA reductasa (por ejemplo, estatinas tales como Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Mevastatina, Pravastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina) y/o inhibidores de absorción de colesterol (tales como Ezetimibe) , o combinaciones de inhibidores de HMG- CoA reductasa e inhibidores de absorción de colesterol (tales como, por ejemplo, Vytorin®) ; fibratos (tales como, por ejemplo, clofibrato, clofibrida, etofibrato, y clofibrato de Aluminio) ; combinaciones de fibratos y agentes reductores de colesterol y/o inhibidores de absorción de colesterol; agonistas de receptores nicotínicos; niacina; combinaciones de niacina e inhibidores de absorción de colesterol y/o agentes reductores de colesterol (ej., Simcor® (niacina/simvastatina, disponibles en Abbott Laboratories, Inc.) ; agonistas LXR; miméticos de la proteína LRP; antagonistas de receptores H3; inhibidores de histona deacetilasa; inhibidores hsp90; agonistas 5- HT4 (ej., PRX- 03140 (Epix Pharmaceuticals)) ; antagonistas de receptores 5- HT6; antagonistas o moduladores de receptores mGluRI; antagonistas o moduladores de receptores mGluR5; antagonistas mGluR2/3; antagonisas de receptores de la Prostaglandina EP2; inhibidores PAI- 1;

agentes que pueden inducir eflujo Abeta tales como gelsolin; compuesto atenuante de las metaloproteínas (ej, PBT2) ; y moduladores GPR3; y antihistaminas tales como Dimebolin (ej., Dimebon®, Pfizer) .

En otra realización, el invento proporciona una composición farmacéutica comprendiendo una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento, y cantidad efectiva de uno o más inhibidores de colinesterasa (ej., inhibidores de acetil- y/o butirilcolinesterasa) , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el invento proporciona una composición farmacéutica comprendiendo una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento, y cantidad efectiva de uno o más antagonistas muscarínicos (ej., agonistas m1 o antagonists m2) , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el invento proporciona combinaciones comprendiendo una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos del invento, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consta de inhibidores de colinesterasa (tales como, por ejemplo, hidrocloruro de (±) - 2,3- dihidro- 5,6- dimetoxi- 2- [[1- (fenilmetil) - 4- piperidinil]metil]- 1H - inden- 1- ona, es decir, hidrocloruro de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de hidrocloruro de donepezilo) , inhibidores de receptores de N- metil- D- aspartato (tales como, por ejemplo, Namenda® (memantina HCl)) ; anticuerpos anti- amiloides (tales como bapineuzumab, Wyeth/Elan) , inhibidores de gamma secretasa, moduladores de gamma secretasa, e inhibidores de beta secretasa diferentes de los compuestos del invento.

En una realización, el invento proporciona combinaciones comprendiendo una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos del invento, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consta de inhibidores de colinesterasa (tales como, por ejemplo, hidrocloruro de (±) - 2,3- dihidro- 5,6- dimetoxi- 2- [[1- (fenilmetil) - 4- piperidinil]metil]- 1 H- inden- 1- ona, es decir, hidrocloruro de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de hidrocloruro de donepezilo) . Inhibidores de receptores de N- metil- D- aspartato (tales como, por ejemplo, Namenda® (memantina HQ)) .

En una realización, el invento proporciona combinaciones comprendiendo una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos del invento, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más inhibidores de gamma secretasa.

En una realización, el invento proporciona combinaciones comprendiendo una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos del invento, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más moduladores de gamma secretasa.

En una realización, el invento proporciona combinaciones comprendiendo una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más inhibidores de gamma secretasa y en combinación adicional con uno o más moduladores de gamma secretasa.

En otra realización, el invento proporciona un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en forma pura.

En otra realización, el invento proporciona un compuesto del invento o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en forma aislada.

En otra realización, el invento proporciona un compuesto del invento o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en forma pura y aislada.

Ésteres y profármacos de los compuestos del invento, o tautómeros o estereoisómeros del mismos, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de dichos compuestos, dichos estereoisómeros, y/o dichos tautómeros, también se contemplan como incluidos dentro del alcance del invento, y se describen completamente más adelante.

Deuteratos de los compuestos del invento, o tautómeros o estereoisómeros de dichos deuteratos, o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de dichos deuteratos, dichos estereoisómeros, y/o dichos tautómeros, también se contemplan como incluidos dentro del alcance del invento, y se describen completamente más adelante.

En otra realización, el invento proporciona un método de preparar una composición farmacéutica comprendiendo el paso de mezclar al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el invento proporciona un método de inhibir *β*- secretasa comprendiendo exponer una población de células que expresan β- secretasa a al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en una cantidad efectiva para inhibir β- secretasa.

En otra realización, el invento proporciona un método de inhibir β- secretasa en un paciente en necesidad del mismo comprendiendo administrar al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en una cantidad terapéuticamente efectiva para inhibir β- secretasa en dicho paciente.

En otra realización, el invento proporciona un método de inhibir BACE- 1 comprendiendo exponer una población de células que expresan BACE- 1 a al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en una cantidad efectiva para inhibir BACE- 1 en dicho paciente. En tal realización, dicha población de células es *in vivo.* En otra realización, dicha población de células es ex *vivo.* En otra realización, dicha población de células es *in vitro.*

En otra realización, el invento proporciona un método de inhibir BACE- 1 en un paciente en necesidad del mismo comprendiendo administrar a dicho paciente al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en una cantidad terapéuticamente efectiva para inhibir BACE- 1 en dicho paciente.

En otra realización, el invento proporciona un método de inhibir la formación de Aβ a partir de APP en un paciente en necesidad del mismo, comprendiendo administrar a dicho paciente al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en una cantidad efectiva para inhibir dicha formación de A*β*.

En otra realización, el invento proporciona un método de inhibir la formación de placa A*β* en un paciente en necesidad del mismo, comprendiendo administrar a dicho paciente al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho

estereoisómero, o dicho tautómero, en una cantidad efectiva para inhibir dicha formación de placa Aβ.

En otra realización, el invento proporciona un método de inhibir la formación de fibrilos Aβ en un paciente en necesidad del mismo, comprendiendo administrar a dicho paciente al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en una cantidad efectiva para inhibir dicha formación de fibrilos Aβ.

En otra realización, el invento proporciona un método de inhibir la formación de oligómeros Aβ en un paciente en necesidad del mismo, comprendiendo administrar a dicho paciente al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en una cantidad efectiva para inhibir dicha formación de fibrilos Aβ.

En otra realización, el invento proporciona un método de inhibir la formación de fibrilos Aβ y oligómeros Aβ en un paciente en necesidad del mismo, comprendiendo administrar a dicho paciente al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en una cantidad efectiva para inhibir dicha formación de fibrilos Aβ.

En otra realización, el invento proporciona un método de inhibir la formación de placas seniles y/o enredos neurofibrilares en un paciente en necesidad del mismo, comprendiendo administrar a dicho paciente al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en una cantidad efectiva para inhibir dicha formación de fibrilos Aβ.

En otra realización, el invento proporciona un método de tratar, prevenir, y/o retardar el comienzo de una patología β amiloide ("patología Aβ ") y/o uno o más síntomas de dicha patología comprendiendo administrar al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, a un paciente en necesidad del mismo en una cantidad efectiva para tratar dicha patología.

En otra realización, el invento proporciona un método de tratar, prevenir, y/o retardar el comienzo de uno o más patologías asociadas con Aβ y/o uno o más síntomas

de una o más patologías asociadas con Aβ. Ejemplos no limitantes de patologías asociadas con Aβ incluyen: enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, pérdida de memoria, pérdida de memoria asociada con enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria asociada con enfermedad de Parkinson, síntomas de déficit de atención, síntomas de déficit de atención asociada con enfermedad de Alzheimer ("AD") , enfermedad de Parkinson, y/o síndrome de Down, demencia, accidente cerebro vascular, microgliosis e inflamación cerebral, demencia pre- senil, demencia senil, demencia asociada con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o síndrome de Down, perlesía supranuclear progresiva, degeneración basal cortical, neurodegeneración, deterioro olfatorio, deterioro olfatorio asociado con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o síndrome de Down, angiopatía β- amiloide, angiopatía cerebral amiloide, hemorragia cerebral hereditaria, deterioro cognitivo leve ("MCI") , glaucoma, amiloideosis, diabetes tipo II, complicaciones de hemodiálisis (por microglobulinas β_2 y complicaciones que se originan a partir de las mismas en pacientes de hemodiálisis) , prurito lumbar, encefalitis espongiforme bovina, y enfermedad de Creutzfeld- Jakob, comprendiendo administrar a dicho paciente al menos un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en una cantidad efectiva para inhibir dicha patología o patologías.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar una o más enfermedades neurodegenerativas, comprendiendo administrar una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de inhibir la deposición de proteína amiloide (ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (ej., el cerebro) , comprendiendo administrar una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de inhibir la deposición de proteína amiloide (ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido

neurológico (ej., el cerebro) , comprendiendo administrar una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de un compuesto del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles para tratar enfermedad de Alzheimer a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más inhibidores de colinesterasa (tales como, por ejemplo, hidrocloruro de (±) - 2,3- dihidro- 5,6- dimetoxi- 2- [[1- (fenilmetil) - 4- piperidinil]metil]- 1H- inden- 1- ona, es decir, hidrocloruro de donepezilo, disponible como la marca Aricept® de hidrocloruro de donepezilo) , a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos

seleccionados del grupo que consta de inhibidores de anticuerpos Aβ, inhibidores de gamma secretasa e inhibidores beta secretasa diferentes de un compuesto del invento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar Enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consta de inhibidores de anticuerpos Aβ, inhibidores de gamma secretasa e inhibidores de beta secretasa.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más inhibidores BACE.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de Exelon (rivastigmina) .

En una realización, el invento proporciona un método de tratar Enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de Cognex (tacrina) .

En una realización, el invento proporciona un método de tratar Enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de las quinasas de la proteína Tau.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato

farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más inhibidores de las quinasas de la proteína Tau (ej., inhibidor GSK3beta, inhibidor cdk5, inhibidor ERK) .

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de una vacunación anti- Abeta (inmunización activa) .

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más ligandos APP.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar Enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más agentes que regulan enzima degradadora de insulina y/o neprilisina.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más agentes reductores de colesterol (por ejemplo, estatinas tales como Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Mevastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina, e inhibidor de absorción de colesterol tal como Ezetimibe) .

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más fibratos (por ejemplo, clofibrato, Clofibrida, Etofibrato, Clofibrato de Aluminio) .

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más agonistas LXR.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más miméticos de la proteína LRP.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más antagonistas de receptores 5- HT6.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más agonistas de receptores nicotínicos.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más antagonistas de receptores H3.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más inhibidores de histona deacetilasa.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más inhibidores hsp90.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más agonistas de receptores muscarínicos m1.

Otra realización de este invento está dirigida a un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más antagonistas de receptores 5- HT6, o mGluRI, o moduladores o agonistas aloestéricos positivos de mGluR5.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más antagonistas mGluR2/3.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más agentes anti-inflamatorios que pueden reducir neuroinflamación.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho

tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más antagonisas de receptores de la Prostaglandina EP2.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más inhibidores PAI-1.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar enfermedad de Alzheimer, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva de uno o más agentes que pueden inducir eflujo Abeta tal como gelsolina.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar síndrome de Down, comprendiendo administrar una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar síndrome de Down, comprendiendo administrar una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , en combinación con una cantidad efectiva (es decir, terapéuticamente efectiva) de uno o más inhibidores de colinesterasa (tales como, por ejemplo, hidrocloruro de (±) - 2,3- dihidro- 5,6- dimetoxi- 2- [[1 - (fenilmetil) - 4- piperidinil]metil]- 1 *H* - inden- 1- ona, es decir, hidrocloruro de donepezilo, disponible como la marca Aricept ® de hidrocloruro de donepezilo) , un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar deterioro cognitivo leve, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar deterioro cognitivo leve, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , y una cantidad efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales apropiados para utilizar en tales pacientes, a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar glaucoma, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar glaucoma, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , y una cantidad efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales apropiados para utilizar en tales pacientes, a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar angiopatía cerebral amiloide, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar angiopatía cerebral amiloide, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , y una cantidad efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales apropiados para utilizar en tales pacientes, a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar accidente cerebro vascular, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar accidente cerebro vascular, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , y una cantidad efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales apropiados para utilizar en tales pacientes, a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar demencia, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar demencia, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , y una cantidad efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales apropiados para utilizar en tales pacientes, a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar microgliosis, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar microgliosis, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , y una cantidad efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales apropiados para utilizar en tales pacientes, a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar inflamación cerebral, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar inflamación cerebral, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno)

compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , y una cantidad efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales apropiados para utilizar en tales pacientes, a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar pérdida de función olfatoria, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un método de tratar pérdida de función olfatoria, comprendiendo administrar una cantidad efectiva de uno o más (ej., uno) compuestos del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) , y una cantidad efectiva de uno o más agentes terapéuticos adicionales apropiados para utilizar en tales pacientes, a un paciente en necesidad de tratamiento.

En una realización, el invento proporciona un kit comprendiendo, en recipientes separados, en un único paquete, composiciones farmacéuticas para utilizar en combinación, en donde un recipiente comprende una cantidad efectiva de un compuesto del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y otro recipiente (es decir, un segundo recipiente) comprende una cantidad efectiva de otro ingrediente farmacéuticamente activo, las cantidades combinadas del compuesto del invento y el otro ingrediente farmacéuticamente activo efectivo para: (a) tratar enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de proteína amiloide en, sobre o alrededor de tejido neurológico (ej., el cerebro) , o (c) tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) inhibir la actividad de BACE- 1.

En una realización, el invento proporciona un kit comprendiendo, en recipientes separados, en un único paquete, composiciones farmacéuticas para utilizar en combinación, en donde un recipiente comprende una cantidad efectiva de un compuesto del invento (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y otro recipiente (es decir, un segundo recipiente) comprende una cantidad efectiva de otro ingrediente

farmacéuticamente activo (como se describe más adelante) , las cantidades combinadas del compuesto del invento y el otro ingrediente farmacéuticamente activo siendo efectivo para: (a) tratar enfermedad de Alzheimer, o (b) inhibir la deposición de proteína amiloide (ej., proteína beta amiloide) en, sobre o alrededor de tejido neurológico (ej., el cerebro) , o (c) tratar enfermedades neurodegenerativas, o (d) inhibir la actividad de BACE- 1.

En varias realizaciones, el invento proporciona cualquiera de los métodos divulgados anteriormente y más adelante en donde el(los) compuesto(s) del invento es un compuesto o compuestos seleccionados del grupo que consta de los compuestos de ejemplo del invento descritos más adelante.

En varias realizaciones, el invento proporciona cualquiera de las composiciones farmacéuticas divulgadas anteriormente y más adelante en donde el(los) compuesto(s) del invento es un compuesto o compuestos seleccionados del grupo que consta de los compuestos de ejemplo del invento descritos más adelante.

Otras realizaciones de este invento están dirigidas a cualquiera de las realizaciones anteriores o siguientes que están dirigidas a compuestos del invento, o el uso de compuestos del invento (ej. las realizaciones dirigidas a métodos de tratamiento, composiciones farmacéuticas y kits) .

En otra realización, el invento proporciona para el uso de un compuesto del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento, retardar el comienzo, y/o la prevención de una o más patologías Aβ y/o en el tratamiento, retardar el comienzo, y/o la prevención de uno o más síntomas de una o más patologías Aβ.

En otra realización, el invento proporciona un kit comprendiendo: (a) uno o más compuestos del invento, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, preferiblemente proporcionado como una composición farmacéutica y en un recipiente apropiado o recipientes y/o con empaque apropiado; (b) opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, los cuales si están presentes son preferiblemente proporcionado como una composición farmacéutica y en un recipiente apropiado o recipientes y/o con empaque apropiado; y (c) instrucciones para utilizar, por ejemplo instrucciones escritas sobre como administrar el compuesto o composiciones.

En otra realización, el invento proporciona un kit comprendiendo un único recipiente o múltiples recipientes: (a) una composición farmacéuticamente aceptable comprendiendo uno o más compuestos de la reivindicación 1, o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero, (b) opcionalmente una composición farmacéuticamente aceptable comprendiendo uno o más agentes terapéuticos adicionales; y (c) instrucciones para utilizar. Dicho kit opcionalmente puede comprender rotulación apropiada para su uso.

DEFINICIONES

Los términos utilizados en la presente tienen su significado común y el significado de tales términos es independiente en cada ocurrencia del mismo. No obstante y excepto donde se afirma lo contrario, las siguientes definiciones aplican para toda la especificación y reivindicaciones. Nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas pueden utilizarse intercambiablemente para describir la misma estructura. Estas definiciones aplican sin importar si un término se utiliza por si mismo o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario. De aquí la definición de "alquilo" aplica a "alquilo" así como también a la porción"alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", arilalquilo- , alquilarilo- , "alcoxilo" etc.

"Al menos uno" se refiere a 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" se refiere a uno o más de uno, por ejemplo, 1, 2, o 3, o en otro ejemplo, 1 o 2, o en otro ejemplo 1.

"Paciente" incluye animales tanto humanos como no- humanos. Animales no humanos incluyen aquellos animales para investigación y animales de compañía tales como ratones, primates, monos, grandes simios, caninos *(ej.,* perros) , y felinos *(ej.,* gatos domésticos) .

"Composición farmacéutica" (o "composición farmacéuticamente aceptable") se refiere a una composición apropiada para administración a un paciente. Tales composiciones pueden contener el compuesto puro (o compuestos) del invento o mezclas del mismo, o sales, solvatos, profármacos, isómeros, o tautómeros de los mismos, o pueden contener uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El término "composición farmacéutica" es también tiene la intención de incluir tanto la composición a granel y unidades de dosificación individuales compuestas de más de un (ej., dos) agente farmacéuticamente activo tal como, por

ejemplo, un compuesto del presente invento y un agente adicional seleccionado de las listas de los agentes adicionales descritos en la presente, junto con cualquiera de los excipientes farmacéuticamente inactivos. La composición a granel y cada unidad de dosificación individual pueden contener cantidades fijas de los antes mencionados "más de uno agentes farmacéuticamente activos". La composición a granel es material que aún no se ha formado en unidades de dosificación individuales. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad de dosificación oral tal como tabletas, píldoras y similares. De manera similar, el método descrito en la presente de tratar un paciente administrando una composición farmacéutica del presente invento también pretende incluir la administración de la composición a granel y unidades de dosificación individuales antes mencionadas.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo. Preferidos son flúor, cloro y bromo.

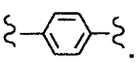
"Alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarbonos alifáticos el cual puede ser lineal o ramificado y comprendiendo entre 1 y 20 átomos de carbono aproximadamente en la cadena. Grupos alquilo preferidos contienen entre 1 y 12 átomos de carbono aproximadamente en la cadena. Más grupos alquilo preferidos contienen entre 1 y 6 átomos de carbono aproximadamente en la cadena. Ramificado se refiere a que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo, están fijados a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo con entre 1 y 6 átomos de carbono aproximadamente en la cadena, el cual puede ser lineal o ramificado. "Alquilo" puede ser no sustituido u opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes los cuales pueden ser los mismos o diferentes, cada sustituyente como se describió en la presente o independientemente seleccionado del grupo que consta de halo, alquilo, haloalquilo, espirocicloalquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxilo, alquiltio, amino, - NH(alquilo) , - NH(cicloalquilo) , - N(alquilo) $_2$, - O- C(0) - alquilo, - O- C(0) - arilo, - O- C(O) - cicloalquilo, carboxilo y - C(O) O- alquilo. Ejemplos no limitantes de grupos alquilo apropiados incluyen metilo, etilo, n- propilo, isopropilo y t- butilo.

"Haloalquilo" se refiere a un alquilo como se definió anteriormente en donde uno o más átomos de hidrógeno sobre el alquilo es reemplazado por un grupo halo definido anteriormente.

"Heteroalquilo" se refiere a una fracción alquilo como se definió anteriormente, con uno o más átomos de carbono, por ejemplo uno, dos o tres átomos de carbono, reemplazados por uno o más heteroátomos, los cuales pueden ser los mismos o

diferentes, donde el punto de fijación al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono del radical heteroalquilo. Tales heteroátomos apropiados incluyen O, S, S(O) , $S(O)_2$, y - NH- , - N(alquilo) - . Ejemplos no limitantes incluyen éteres, tioéteres, aminas, hidroximetilo, 3- hidroxipropilo, 1,2- dihidroxietilo, 2- metoxietilo, 2- aminoetilo, 2- dimetilaminoetilo, y similares.

"Alquenilo" se refiere a un grupo de hidrocarbonos alifáticos que contiene al menos un enlace doble carbono- carbono y el cual puede ser lineal o ramificado y comprendiendo entre 2 y 15 átomos de carbono aproximadamente en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen entre 2 y 12 átomos de carbono aproximadamente en la cadena; y más preferiblemente entre 2 y 6 átomos de carbono aproximadamente en la cadena. Ramificado se refiere a que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo, están fijados a una cadena de alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" se refiere a entre 2 y 6 átomos de carbono aproximadamente en la cadena la cual puede ser lineal o ramificado. "Alquenilo" puede ser no sustituido u opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes los cuales pueden ser los mismos o diferentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consta de halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, alcoxilo y - S(alquilo) . Ejemplos no limitantes de grupos alquenilo apropiados incluyen etenilo, propenilo, n- butenilo, 3- metilbut- 2- enilo, n- pentenilo, octenilo y decenilo.

"Alquileno" se refiere a un grupo difuncional obtenido mediante el retiro de un átomo de hidrógeno desde un grupo alquilo que es definido anteriormente. Ejemplos no limitantes de alquileno incluyen metileno, etileno y propileno. Más generalmente, el sufijo "eno" sobre alquilo, arilo, hetericloalquilo, etc. indica una fracción divalente,  - CH_2CH_2- es etileno, y es para- fenileno.

"Alquinilo" se refiere a un grupo de hidrocarbonos alifáticos que contiene al menos un enlace triple carbono- carbono y el cual puede ser lineal o ramificado y comprendiendo entre 2 y 15 átomos de carbono aproximadamente en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen entre 2 y 12 átomos de carbono aproximadamente en la cadena; y más preferiblemente entre 2 y 4 átomos de carbono aproximadamente en la cadena. Ramificado se refiere a que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo, están fijados a una cadena de alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" se refiere a entre 2 y 6 átomos de carbono en la cadena la cual puede ser lineal o ramificada. Ejemplos no limitantes de grupos alquinilo apropiados incluyen etinilo, propinilo, 2- butinilo y 3- metilbutinilo. "Alquinilo" puede ser no sustituido u opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes los cuales pueden ser los mismos

o diferentes, cada sustituyente independientemente seleccionado del grupo que consta de alquilo, arilo y cicloalquilo.

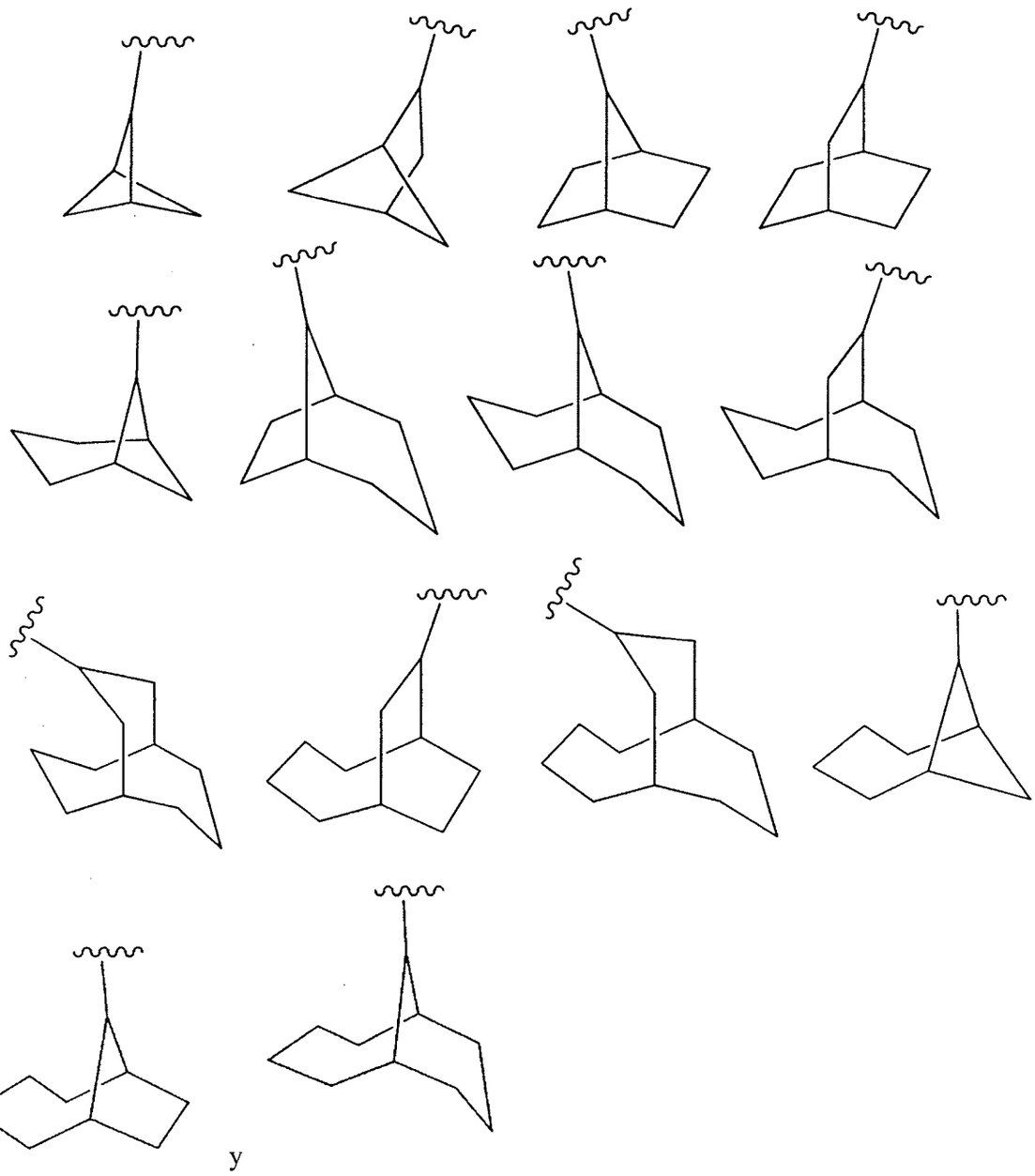
"Alquenileno" se refiere a un grupo difuncional obtenido mediante el retiro de un hidrógeno desde un grupo alquenilo que es definido anteriormente. Ejemplos no limitantes de alquenileno incluyen - CKNCH- , - $C(CH_3)$ =CH- , y - CH=$CHCH_2$- .

"Arilo" se refiere a un sistema cíclico aromático monocíclico o multicíclico comprendiendo entre 6 y 14 átomos de carbono aproximadamente, preferiblemente entre 6 y 10 átomos de carbono aproximadamente. El grupo arilo puede opcionalmente substituirse con uno o más "sustituyentes de sistema cíclico" los cuales pueden ser los mismos o diferentes, y son como se definió en la presente. Ejemplos no limitantes de grupos arilo apropiados incluyen fenilo y naftilo.

"Heteroarilo" se refiere a un sistema cíclico aromático monocíclico o multicíclico comprendiendo entre 5 y 14 átomos cíclicos aproximadamente, preferiblemente entre 5 y 10 átomos cíclicos aproximadamente, en el cual uno o más de los átomos cíclicos es un elemento diferente de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre solo o en combinación. Heteroarilos preferidos contienen entre 5 y 6 átomos cíclicos aproximadamente. El "heteroarilo" puede opcionalmente subtituirse por uno o más "sustituyentes de sistema cíclico" los cuales pueden ser los mismos o diferentes, y son como se definió en la presente. El prefijo aza, oxa ortia que antecede el nombre raíz del heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo cíclico. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede opcionalmente oxidarse al correspondiente N- óxido. "Heteroarilo" también puede incluir un heteroarilo como se definió anteriormente fusionado a un arilo como se definió anteriormente. Ejemplos no limitantes de heteroarilos apropiados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N- sustituidas) , isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazailo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4- tiadiazolilo, pirazinilo, piridazilo, quinoxalilo, ftalazilo, oxindolilo, imidazo[1,2- a]piridilo, imidazo[2,1- b]tiazolilo, benzofurazailo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolilo, benzoazaindolilo, 1,2,4- triazilo, benzotiazolilo y similares. El término "heteroarilo" también se refiere a fracciones heteroarilo parcialmente saturadas tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares.

"Cicloalquilo" se refiere a un sistema cíclico no aromático mono- o multicíclico comprendiendo entre 3 y 10 átomos de carbono aproximadamente, preferiblemente

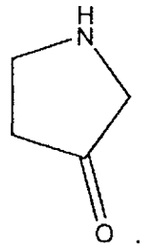
entre 5 y 10 átomos de carbono aproximadamente. Anillos de cicloalquilo preferidos contienen entre 5 y 7 átomos cíclicos. El cicloalquilo puede opcionalmente substituirse con uno o más "sustituyentes de sistema cíclico" los cuales pueden ser los mismos o diferentes, y son como se definieron en la presente. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos apropiados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos apropiados incluyen 1- decalilo, norborilo, adamantilo y similares. Ejemplos adicionales no limitantes de cicloalquilo incluyen los siguientes:



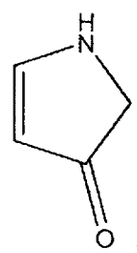
y

"Cicloalquenilo" se refiere a un sistema cíclico no aromático mono o multicíclico comprendiendo entre 3 y 10 átomos de carbono, preferiblemente entre 5 y 10 átomos de carbono el cual contiene al menos un enlace doble carbono- carbono. Anillos de cicloalquenilo preferidos contienen entre 5 y 7 átomos cíclicos aproximadamente. El cicloalquenilo puede opcionalmente substituirse con uno o más "sustituyentes de sistema cíclico" los cuales pueden ser los mismos o diferentes, y son como se definieron anteriormente. Ejemplos no limitantes de cicloalquenilos monocíclicos apropiados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohepta- 1,3- dienilo, y similares. Ejemplo no limitante de un cicloalquenilo multicíclico apropiado es norbornilenilo.

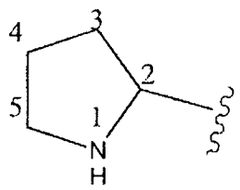
"Heterocicloalquilo" (o "heterociclilo") se refiere un sistema cíclico no aromático monocíclico o multicíclico saturado comprendiendo entre 3 y 10 átomos cíclicos aproximadamente, preferiblemente entre 5 y 10 átomos cíclicos aproximadamente, en el cual uno o más de los átomos en el sistema cíclico es un elemento diferente de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre solo o en combinación. No existen átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema cíclico. Heterociclilos preferidos contienen entre 5 y 6 átomos cíclicos aproximadamente. El prefijo aza, oxa o tia que antecede el nombre raíz del heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo cíclico. Cualquier - NH en un anillo heterociclilo puede existir protegido tal como, por ejemplo, como un grupo - N(Boc) , - N(CBz) , - N(Tos) y similares; tales protecciones también se consideran parte de este invento. El heterociclilo puede opcionalmente subtituirse por uno o más "sustituyentes de sistema cíclico" los cuales pueden ser los mismos o diferentes, y son como se definieron en la presente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede opcionalmente oxidarse al correspondiente N- óxido, S- óxido o S,S- dióxido. Así, el término "óxido," cuando aparece en una definición de una variable en una estructura general descrita en la presente, se refiere al correspondiente N- óxido, S- óxido, o S,S- dióxido. Ejemplos no limitantes de anillos heterociclilo monocíclicos apropiados incluyen piperidilo, pirrolidilo, piperazilo, morfolilo, tiomorfolilo, tiazolidilo, 1,4- dioxalilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, lactama, lactona, y similares. "Heterociclilo" también incluye anillos en donde =O reemplaza dos hidrógenos disponibles sobre el mismo átomo de carbono (es decir, heterociclilo incluye anillos con un grupo carbonilo en el anillo) . Tales grupos =O pueden ser conocidos en la presente como "oxo." Un ejemplo de tal fracción es pirrolidinona (o pirrolidona) :



"Heterocicloalquenilo" (o "heterociclenilo") se refiere a un sistema cíclico no aromático monocíclico o multicíclico comprendiendo entre 3 y 10 átomos cíclicos aproximadamente, preferiblemente entre 5 y 10 átomos cíclicos aproximadamente, en el cual uno o más de los átomos en el sistema cíclico es un elemento diferente de carbono, por ejemplo un átomo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y el cual contiene al menos un enlace doble carbono- carbono o enlace doble carbono- nitrógeno. No existen átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema cíclico. Anillos heterociclenilo preferidos contienen entre 5 y 6 átomos cíclicos. El prefijo aza, oxa o tia que antecede el nombre raíz del heterociclenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo cíclico. El heterociclenilo puede opcionalmente subtituirse por uno o más sustituyentes de sistema cíclico, en donde el "sustituyente de sistema cíclico" es como se definió anteriormente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede opcionalmente oxidarse al correspondiente N- óxido, S- óxido o S,S- dióxido. Ejemplos no limitantes de grupos heterociclenilo apropiados incluyen 1,2,3,4- tetrahidropiridilo, 1,2-dihidropiridilo, 1,4- dihidropiridilo, 1,2,3,6- tetrahidropiridilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, 2- pirrolilo, 3- pirrolilo, 2- imidazolilo, 2- pirazolilo, dihidroimidazolilo, dihidrooxazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrotiazolilo, 3,4- dihidro-2H- pirailo, dihidrofuranilo, fluorodihidrofuranilo, 7- oxabiciclo[2.2.1]heptenilo, dihidrotiofenilo, dihidrotiopiranilo, y similares. "Heterociclenilo" también incluye anillos en donde =O reemplaza dos hidrógenos disponibles sobre el mismo átomo de carbono (es decir, heterociclilo incluye anillos con un grupo carbonilo en el anillo) . Ejemplo de tal fracción es pirrolidenona (o pirrolona) :

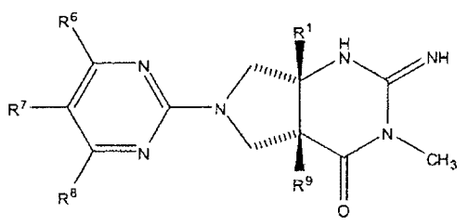


Se debe notar que en hetero- átomo que contiene sistemas cíclicos de este invento, no hay grupos hidroxilo sobre los átomos de carbono adyacentes a un N, O o S, así como también no existen grupos N o S sobre carbono adyacente a otro heteroátomo. Así, por ejemplo, en el anillo:

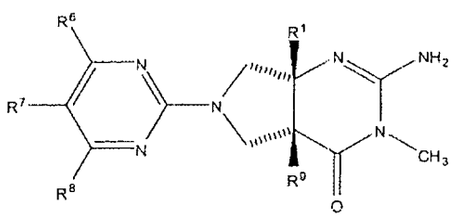


no hay - OH fijado directamente a carbonos marcados 2 y 5.

También se debe anotar que las formas tautoméricas de los compuestos del invento también se contemplan dentro del alcance del invento. Así, por ejemplo, las fórmulas:



y

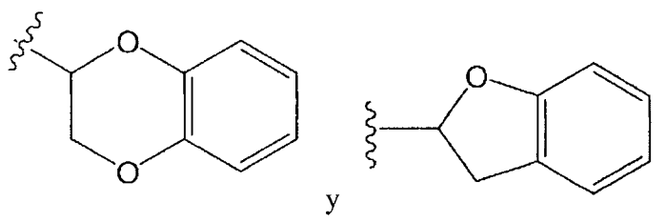


se consideran equivalentes en los diferentes compuestos del invento.

"Arilcicloalquilo" (o "cicloalquilo arilo- fusionado") se refiere a un grupo derivado de un arilo fusionado y cicloalquilo como se definió en la presente. Arilcicloalquilos preferidos son aquellos en donde arilo es fenilo (el cual se puede denominar "benzo- fusionado") y cicloalquilo consta de entre 5 y 6 átomos cíclicos aproximadamente. El arilcicloalquilo puede opcionalmente substituirse como se describe en la presente. Ejemplos no limitantes de arilcicloalquilos apropiados incluyen indanilo (un cicloalquilo benzo- fusionado) y 1,2,3,4- tetrahidronaftilo, y similares. El enlace a la fracción precursora es a través de un átomo de carbono no aromático.

"Arilheterocicloalquilo" (o "heterocicloalquilo arilo- fusionado") se refiere a un grupo derivado de un arilo fusionado y heterocicloalquilo como se definió en la presente. Arilheterocicloalquilos preferidos son aquellos en donde arilo es fenilo (el cual se puede denominar "benzo- fusionado") y heterocicloalquilo consta de entre 5 y 6 átomos cíclicos aproximadamente. El arilheterocicloalquilo puede opcionalmente

substituirse, y/o contener el óxido u oxo, como describe en la presente. Ejemplos no limitantes de heterocicloalquilos arilo- fusionados apropiados incluyen:



y

El enlace a la fracción precursora es a través de un átomo de carbono no aromático.

También se entiende que los términos "arilo arilo- fusionado", "cicloalquilo arilo- fusionado", " cicloalquenilo arilo- fusionado", "heterocicloalquilo arilo- fusionado", "heterocicloalquenilo arilo- fusionado ", "heteroarilo arilo- fusionado", "arilo cicloalquilo- fusionado ", "cicloalquilo cicloalquilo- fusionado", "cicloalquenilo cicloalquilo- fusionado", "heterocicloalquilo cicloalquilo- fusionado", "heterocicloalquenilo cicloalquilo- fusionado ", "heteroarilo cicloalquilo- fusionado, "arilo cicloalquenilo- fusionado", "cicloalquilo cicloalquenilo- fusionado", "cicloalquenilo cicloalquenilo- fusionado", "heterocicloalquilo cicloalquenilo- fusionado", "heterocicloalquenilo cicloalquenilo- fusionado", "heteroarilo cicloalquenilo- fusionado", "arilo heterocicloalquilo fusionado", "cicloalquilo heterocicloalquilo fusionado", "cicloalquenilo heterocicloalquilo fusionado", "heterocicloalquilo heterocicloalquilo fusionado ", "heterocicloalquenilo heterocicloalquilo fusionado", "heteroarilo heterocicloalquilo fusionado ", "arilo heterocicloalquenilo- fusionado", "cicloalquilo heterocicloalquenilo- fusionado", "cicloalquenilo heterocicloalquenilo- fusionado", " heterocicloalquilo heterocicloalquenilo- fusionado", "heterocicloalquenilo heterocicloalquenilo- fusionado", "heteroarilo heterocicloalquenilo- fusionado", "arilo heteroarilo- fusionado ", "cicloalquilo heteroarilo- fusionado", "cicloalquenilo heteroarilo- fusionado", "heterocicloalquilo heteroarilo- fusionado", "heterocicloalquenilo heteroarilo- fusionado" , y "heteroarilo heteroarilo- fusionado" son representados de manera similar mediante la combinación de los grupos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, y heteroarilo, como se describió anteriormente. Cualquiera de estos grupos puede ser no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes del sistema cíclico en cualquier posición disponible como se describe en la presente.

"Aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo aril- alquilo en el cual el arilo y alquilo son como se describieron anteriormente. Aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos aralquilo apropiados incluyen bencilo, 2- fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace a la fracción precursora es a través del alquilo. El término (y términos similares) puede escribirse como "arilalquilo- " para indicar el punto de fijación a la fracción precursora. De manera similar, "heteroarilalquilo", "cicloalquilalquilo", "cicloalquenilalquilo", "heterocicloalquilalquilo", "heterocicloalquenilalquilo", etc., se refieren a un heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, etc. como se describe en la presente unidos a una fracción precursora a través de un grupo alquilo. Grupos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Tales grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados, sustituidos y/o no sustituidos como se describe en la presente.

De manera similar, "arilalquilo arilo- fusionado", cicloalquilalquilo arilo- fusionado, etc., se refiere a un grupo arilo arilo- fusionado, grupo cicloalquilo arilo- fusionado, etc. unido a una fracción precursora a través de un grupo alquilo. Grupos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Tales grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados, sustituidos y/o no sustituidos como se describe en la presente.

"Alquilarilo" se refiere a un grupo alquilarilo en el cual el alquilo y arilo son como se describieron anteriormente. Alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Ejemplo no limitante de un grupo alquilarilo apropiado es tolilo. El enlace a la fracción precursora es a través del arilo.

"Cicloalquiléter" se refiere a un anillo no aromático de 3 a 7 miembros comprendiendo un átomo de oxígeno y 2 a 7 átomos de carbono. Los átomos de carbono cíclicos pueden sustituirse, siempre y cuando los sustituyentes adyacentes al oxígeno cíclico no incluyan halo o sustituyentes unidos al anillo a través de un átomo de oxigeno, nitrógeno o azufre.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a una fracción de cicloalquilo como se definió anteriormente unida vía una fracción de alquilo (definida anteriormente) a un núcleo precursor. Ejemplos no limitantes de cicloalquilalquilos apropiados incluyen ciclohexilmetilo, adamantilmetilo, adamantilpropilo, y similares.

"Cicloalquenilalquilo" se refiere a una fracción de cicloalquenilo como se definió anteriormente unida vía una fracción alquilo (definida anteriormente) a un núcleo precursor. Ejemplos no limitantes de cicloalquenilalquilos apropiados incluyen ciclopentenilmetilo, ciclohexenilmetilo y similares.

"Heteroarilalquilo" se refiere a una fracción de heteroarilo como se definió anteriormente unida vía una fracción alquilo (definida anteriormente) a un núcleo precursor. Ejemplos no limitantes de heteroarilos apropiados incluyen 2- piridinilmetilo, quinolinilmetilo y similares.

"Heterociclilalquilo" (o "heterocicloalquilalquilo") se refiere a una fracción de heterociclilo como se definió anteriormente unida vía una fracción alquilo (definida anteriormente) a un núcleo precursor. Ejemplos no limitantes de heterociclilalquilos apropiados incluyen piperidinilmetilo, piperazinilmetilo y similares.

"Heterociclenilalquilo" se refiere a una fracción de heterociclenilo como se definió anteriormente unida vía una fracción alquilo (definida anteriormente) a un núcleo precursor.

"Alquinilalquilo" se refiere a un grupo alquinilalquilo en el cual el alquinilo y alquilo son como se describieron anteriormente. Alquinilalquilos preferidos contienen un alquinilo inferior y un grupo alquilo inferior. El enlace a la fracción precursora es a través del alquilo. Ejemplos no limitantes de grupos alquinilalquilo apropiados incluyen propargilmetilo.

"Heteroaralquilo" se refiere a un grupo heteroarilalquilo en el cual el heteroarilo y alquilo son como se describieron anteriormente. Heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos aralquilo apropiados incluyen piridilmetilo, y quinolin- 3- ilmetilo. El enlace a la fracción precursora es a través del alquilo.

"Hidroxialquilo" se refiere a un grupo HO- alquilo en el cual alquilo es como se definió anteriormente. Hidroxialquilos preferidos contienen alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo apropiados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

"Cianoalquilo" se refiere a un grupo NC- alquilo en el cual alquilo es como se definió anteriormente. Cianoalquilos preferidos contienen alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos cianoalquilo apropiados incluyen cianometilo y 2- cianoetilo.

"Acilo" se refiere a un grupo H- C(O) - , alquilo- C(O) - o cicloalquilo- C(O) - , en el cual los diferentes grupos son como se describieron anteriormente. El enlace a la fracción precursora es a través del carbonilo. Acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Ejemplos no limitantes de grupos acilo apropiados incluyen formilo, acetilo y propanoilo.

"Aroilo" se refiere a un grupo arilo- C(O) - en el cual el grupo arilo es como se describió anteriormente. El enlace a la fracción precursora es a través del carbonilo. Ejemplos no limitantes de grupos apropiados incluyen benzoilo y 1- naftoilo.

"Heteroaroilo" se refiere a un grupo heteroarilo- C(O) - en el cual el grupo heteroarilo es como se describió anteriormente. El enlace a la fracción precursora es a través del carbonilo. Ejemplos no limitantes de grupos apropiados incluyen piridoilo.

"Alcoxilo" se refiere a un grupo alquilo- O- en el cual el grupo alquilo es como se describió anteriormente. Ejemplos no limitantes de grupos alcoxilo apropiados incluyen metoxilo, etóxilo, n- propoxilo, isopropoxilo y n- butoxilo. El enlace a la fracción precursora es a través del oxígeno de éter.

"Alquiloxialquilo" se refiere a un grupo derivado a partir de un alcoxilo y alquilo como se definió en la presente. El enlace a la fracción precursora es a través del alquilo.

"Ariloxilo" se refiere a un grupo arilo- O- en el cual el grupo arilo es como se describió anteriormente. Ejemplos no limitantes de grupos ariloxilo apropiados incluyen fenoxilo y naftoxilo. El enlace a la fracción precursora es a través del oxígeno de éter.

"Aralquiloxilo" (o "arilalquiloxilo") se refiere a un grupo aralquilo- O- (un grupo arilalquilo- O-) en el cual el grupo aralquilo es como se describió anteriormente. Ejemplos no limitantes de grupos aralquiloxilo apropiados incluyen benciloxilo y 1- o 2- naftalenometoxilo. El enlace a la fracción precursora es a través del oxígeno de éter.

"Arilalquenilo" se refiere a un grupo derivado a partir de un arilo y alquenilo como se definió en la presente. Arilalquenilos preferidos son aquellos en donde arilo es fenilo y el alquenilo consta de entre 3 y 6 átomos aproximadamente. El arilalquenilo puede opcionalmente subtituirse por uno o más sustituyentes. El enlace a la fracción precursora es a través de un átomo de carbono no aromático.

"Arilalquinilo" se refiere a un grupo derivado a partir de un arilo y alquenilo como se definió en la presente. Arilquinilos preferidos son aquellos en donde arilo es fenilo y el alquinilo consta de entre 3 y 6 átomos aproximadamente. El arilalquinilo puede opcionalmente subtituirse por uno o más sustituyentes. El enlace a la fracción precursora es a través de un átomo de carbono no aromático.

"Alquiltio" se refiere a un grupo alquilo- S- en el cual el grupo alquilo es como se describió anteriormente. Ejemplos no limitantes de grupos alquiltio apropiados incluyen metiltio y etiltio. El enlace a la fracción precursora es a través del azufre.

"Ariltio" se refiere a un grupo arilo- S- en el cual el grupo arilo es como se describió anteriormente. Ejemplos no limitantes de grupos ariltio apropiados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace a la fracción precursora es a través del azufre.

"Aralquiltio" se refiere a un grupo aralquilo- S- en el cual el grupo aralquilo es como se describió anteriormente. Ejemplo no limitante de un grupo aralquiltio apropiado es benciltio. El enlace a la fracción precursora es a través del azufre.

"Alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo alquilo- O- CO- . Ejemplos no limitantes de grupos alcoxicarbonilo apropiados incluyen metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El enlace a la fracción precursora es a través del carbonilo.

"Ariloxicarbonilo" se refiere a un grupo arilo- O- C(O) - . Ejemplos no limitantes de grupos ariloxicarbonilo apropiados incluyen fenoxicarbonilo y naftoxilocarbonilo. El enlace a la fracción precursora es a través del carbonilo.

"Aralcoxicarbonilo" se refiere a un grupo aralquilo- O- C(O) - . Ejemplo no limitante de un grupo aralcoxicarbonilo apropiado es benciloxicarbonilo. El enlace a la fracción precursora es a través de carbonilo.

"Alquilsulfonilo" se refiere a un grupo alquilo- $S(O_2)$ - . Grupos preferidos son aquellos en el cual el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace a la fracción precursora es a través del sulfonilo.

"Arilsulfonilo" se refiere a un grupo arilo- $S(O_2)$ - . El enlace a la fracción precursora es a través del sulfonilo.

"Espirocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo fijado a una fracción precursora en un átomo de carbono simple. Ejemplos no limitantes de espirocicloalquilo en donde la fracción precursora es un cicloalquilo incluyen espiro[2.5] octano, espiro[2.4] heptano, etc. Ejemplos no limitantes de espirocicloalquilo en donde la fracción precursora es una fracción de alquilo uniendo sistemas cíclicos fusionados (tales como la fracción alquilo en heteroarilalquilo heteroarilo- fusionado -) puede opcionalmente sustituirse con espirocicloalquilo u otros grupos como se describe en la presente. Grupos espirocicloalquilo no limitantes incluyen espirociclopropilo, espirociclobutilo, espirociclohexilo.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos sobre el átomo designado son reemplazados por una selección desde el grupo indicado, siempre y cuando la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes no sea excedida, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones resultan en compuestos estables. "Compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un

compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir aislamiento en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a una sustitución opcional con los grupos, radicales o fracciones especificadas.

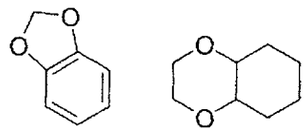
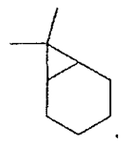
Sustitución sobre una fracción de cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo arilo- fusionado o similares incluye sustitución sobre cualquier porción cíclica y/o sobre la porción alquilo del grupo.

Cuando una variable aparece más de una vez en un grupo, ej., R^8 en - $N(R^8)_2$, o una variable aparece más de una vez en una estructura presentada en la presente, las variables pueden ser las mismas o diferentes.

Con referencia al número de fracciones (ej., sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se defina lo contrario, las frases "uno o más" y "al menos uno" significa que pueden haber tantas fracciones como sea químicamente permitido, y la determinación del número máximo de tales fracciones es de conocimiento de aquellos con experiencia en el estado de la técnica. Con respecto a las composiciones y métodos comprendiendo el uso de "al menos un compuesto del invento, ej., de la Fórmula (II) ," uno a tres compuestos del invento, ej., de la Fórmula (II) pueden administrarse a la vez, preferiblemente uno.

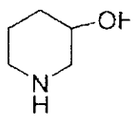
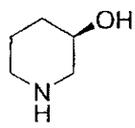
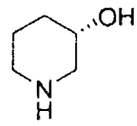
Los compuestos del invento pueden contener uno o más anillos con uno o más sustituyentes de sistema cíclico. "Sustituyente de sistema cíclico" se refiere a un sustituyente fijado a un sistema cíclico aromático o no aromático el cual, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible sobre el sistema cíclico. Los sustituyentes de sistema cíclico pueden ser los mismos o diferentes, cada uno como se describe en la presente o independientemente seleccionados del grupo que consta de alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, alquilheteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxilocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo, - O- C(O) - alquilo, - O- C(O) - arilo, - O- C(O) - cicloalquilo, - C(=N- CN) - NH_2, - C(=NH) - NH_2, - C(=NH) - NH(alquilo) , Y_1Y_2N- , Y_1Y_2N- alquilo- , $Y_1Y_2NC(O)$ - , $Y_1Y_2NSO_2$ y - $SO_2NY_1Y_2$, en donde Y_1 y Y_2 pueden ser los mismos o diferentes y son independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, y aralquilo. "Sustituyente de sistema

cíclico" también puede referirse a una única fracción la cual simultáneamente reemplaza dos hidrógenos disponibles sobre dos átomos de carbono adyacentes (un H sobre cada carbono) sobre un anillo cíclico. Ejemplos de tales fracciones son anillos tales como anillos de heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquenilo. Ejemplos adicionales no limitantes incluyen dióxido de metileno, dióxido de etileno, - $C(CH_3)_2$- y similares el cual forma fracciones tales como, por ejemplo:

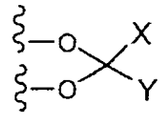

y


Como se utiliza en la presente, el término "composición" tiene la intención de incluir un producto comprendiendo los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto el cual resulta, directa o indirectamente, a partir de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La línea - - - - ,como un enlace generalmente indica una mezcla de, o cualquiera de, los isómeros posibles, ej., conteniendo estereoquímica (R) - y (S) - . Por ejemplo:


significa contener tanto

como


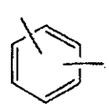
La línea ondulada ∿∿∿ mo se utiliza en la presente, indica un punto de unión al resto del compuesto. Por ejemplo, cada línea ondulada la siguiente estructura:



2

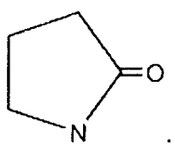
indica un punto de unión a la estructura de núcleo, como se describe en la presente.

Las líneas trazadas hacia los sistemas cíclicos, tales como, por ejemplo:



indican que la línea indicada (enlace) puede ser fijada a cualquiera de los átomos de carbono cíclicos sustituibles.

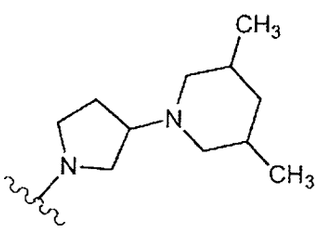
"Oxo" se define como un átomo de oxígeno que tiene enlace doble con un carbono cíclico en un cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, u otro anillo descrito en la presente, ej.,



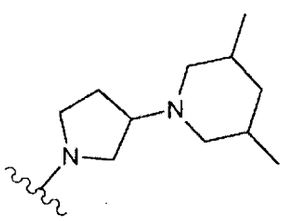
En esta especificación, donde hay múltiples átomos de oxígeno y/o azufre en un anillo cíclico, no puede haber ningún oxigeno y/o azufre adyacente presente en dicho anillo cíclico.

Se nota que los átomos de carbono para los compuestos del invento pueden reemplazarse con 1 a 3 átomos de silicio siempre y cuando todos los requerimientos de valencia sean satisfechos.

Como es bien conocido en el estado de la técnica, un enlace trazado desde un átomo particular en donde no se ilustra ninguna fracción en el extremo del enlace indica un grupo metilo unido a través de ese enlace al átomo, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo:



representa



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 (ej. a partir de una mezcla de reacción) , o fuente natural o combinación de los mismos. Así, el término "purificado", "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto se refiere al estado físico de dicho compuesto (o un tautómero o estereoisómero del mismo, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho estereoisómero, o dicho tautómero) después de ser obtenido a partir de un proceso o procesos de purificación descritos en la presente o bien conocidos por alguien con experiencia (ej., cromatografía, recristalización y similares) , en pureza suficiente para ser apropiados

para uso *in vivo* o medicinal y/o caracterizables mediante técnicas analíticas estándares descritas en la presente o bien conocidos por alguien con experiencia.

También se debe anotar que se asume que cualquier carbono así como también heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas en la presente tiene el número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto es sometido a una reacción. Grupos protectores apropiados serán reconocidos por aquellos con habilidad común en el estado de la técnica así como también mediante referencia textos estándares tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al, Protective Grupos in Organic Synthesis* (1991) , Wiley, New York.

Como se utiliza en la presente, el término "composición" tiene la intención de incluir un producto comprendiendo los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto el cual resulta, directa o indirectamente, a partir de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Profármacos y solvatos de los compuestos del invento también son contemplados en la presente. Una discusión sobre profármacos es proporcionada en T. Higuchi y V. Stella, *Pro- Drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de el 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 "profármaco" se refiere a un compuesto (ej, un precursor farmacológico) que es transformado *in vivo* para proporcionar un compuesto del invento o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del compuesto. La transformación puede ocurrir mediante varios mecanismos (ej., mediante procesos metabólicos o químicos) , tales como, por ejemplo, a través de hidrólisis en la sangre. Una discusión del uso de profármacos se proporciona por T. Higuchi y W. Stella, "*Prodrugs as Novel Delivery Systems*," Vol. 14 de el A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto del invento o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del compuesto contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como, por ejemplo, (C_1- C_8)

alquilo, (C_2- C_{12}) alcanoiloximetilo, 1- (alcanoiloxi) etilo con entre 4 y 9 átomos de carbono, 1- metil- 1- (alcanoiloxi) - etilo con entre 5 y 10 átomos de carbono, alcoxilocarboniloximetilo con entre 3 y 6 átomos de carbono aproximadamente, 1- (alcoxilocarboniloxi) etilo con entre 4 y 7 átomos de carbono aproximadamente, 1- metil- 1- (alcoxilocarboniloxi) etilo con entre 5 y 8 átomos de carbono, N- (alcoxilocarbonil) aminometilo con entre 3 y 9 átomos de carbono, 1- (N- (alcoxicarbonil) amino) etilo con entre 4 y 10 átomos de carbono, 3- ftalidilo, 4- crotonolactoilo, gamma- butirolacton- 4- ilo, di- N,N- (C_1C_2) alquilamino(C_2- C_3) alquilo (tal como β- dimetilaminoetilo) , carbamoilo- (C_1- C_2) alquilo, N,N- di (C_1- C_2) alquilcarbamoil- (C_1- C_2) alquilo y piperidino- , pirrolidino- o morfolino(C_2- C_3) alquilo, y similares.

De manera similar, si un compuesto del invento contiene un grupo funcional de alcohol, un profármaco puede formarse mediante el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tales como, por ejemplo, (C_1- C_6) alcanoiloximetilo, 1- ((C_1- C_6) alcanoiloxi) etilo, 1 - metil- 1- ((C_1- C_6) alcanoiloxi) etilo, (C_1- C_6) alcoxilocarboniloximetilo, N- (C_1- C_6) alcoxilocarbonilaminometilo, succinoilo, (C_1- C_6) alcanoilo, α- amino(C_1- C_4) alcanilo, arilacilo y α- aminoacilo, o α- aminoacil- α- aminoacilo, donde cada grupo α- aminoacilo es independientemente seleccionado a partir de L- aminoácidos de ocurrencia natural, P(O) ($OH)_2$, - P(O) (O(C_1- C_6) alquil)$_2$ o glicosilo (el radical resultante derivado del retiro de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato) , y similares.

Si un compuesto del invento incorpora una grupo funcional amina, un profármaco puede formarse 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 (C_1- C_{10}) alquilo, (C_3- C_7) cicloalquilo, bencilo, o R- carbonilo es un α- aminoacilo natural o α- aminoacilo natural, —C(OH) C(O) OY^1 en donde Y^1 es H, (C_1- C_6) alquilo o bencilo, —C(OY^2) Y^3 en donde Y^2 es (c1- c4) alquilo y Y^3 es (C_1- C_6) alquilo, carboxi- (C_1- C_6) alquilo, amino(C_1- C_4) alquilo o mono- N—o di- N,N- (C_1- C_6) alquilaminoalquilo, —C(Y^4) Y^5 en donde Y^4 es H o metilo y Y^5 es mono- N— o di- N,N- (C_1- C_6) alquilamino morfolino, piperidin- 1- ilo o pirrolidin- 1- ilo, y similares.

Uno o más compuestos del invento pueden existir en formas no solvatadas así como también solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que el invento incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas. "Solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de este

invento con una o más moléculas solventes. Esta asociación física involucra grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertas instancias el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas solventes son incorporadas en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" incluye solvatos tanto de solución- fase como aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos apropiados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares. "Hidrato" es un solvato en donde la molécula solvente es H_2O.

Uno o más compuestos del invento opcionalmente pueden convertirse en un solvato. La preparación de solvatos generalmente se conoce. Así, por ejemplo, M. Caira, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601- 611 (2004) describe la preparación de los solvatos del fluconazol antimicótico en acetato de etilo así como también a partir de agua. Preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos y similares son descritas por E. C. van Tonder *etal, AAPS PharmSciTech.*, 5(1), articulo 12 (2004) ; y A. L. Bingham, *Chem. Commun.*, 603- 604 (2001) . Un proceso típico no limitante involucra disolver el compuesto novedoso en cantidades deseadas del solvente deseado (orgánico o agua o mezclas del mismo) a una temperatura mayor que la ambiente, y enfriar la solución a una tasa suficiente para formar cristales los cuales luego son aislados mediante métodos estándares. Técnicas analíticas tales como, por ejemplo espectroscopia I.R., muestran la presencia del solvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato) .

"Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se utiliza para describir una cantidad de compuesto o una composición del presente invento efectiva para inhibir las enfermedades antes citadas y producir así el efecto terapéutico, paliativo, inhibidor o preventivo deseado.

Los compuestos del invento pueden formar sales las cuales también están dentro del alcance de este invento. La referencia a un compuesto del invento en la presente se entiende para incluir referencia a sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. El término "sal(es) ", como se emplea en la presente, denota sales acidas formadas con ácidos inorgánicos y/o orgánicos, así como también sales alcalinas formadas con bases inorgánicas y/o orgánicas. Además, cuando un compuesto del invento contiene una fracción alcalina, tal como, pero sin limitar a una piridina o imidazol, y una fracción ácida, tal como, pero sin limitar a un ácido carboxílico, pueden formarse zwiteriones ("sales internas") y están incluidos dentro del término "sal(es) " como se utiliza en la presente. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, fisiológicamente aceptables no tóxicas) , aunque otras sales también son útiles. Las sales de los

compuestos del invento pueden formarse, por ejemplo, al reaccionar un compuesto del invento con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual la sal se precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Sales de adición ácida de ejemplo incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, hidrocloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos,) y similares. Adicionalmente, los ácidos generalmente considerados apropiados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos alcalinos son discutidos, por ejemplo, por P. Stahl, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley- VCH; S. Berge, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. de Pharmaceutics* (1986) 33 201- 217; Anderson, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996) , Academic Press, New York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administración, Washington, D.C. en su sitio web) . Estas divulgaciones son incorporadas en la presente como referencia a las mismas.

Sales alcalinas de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales sodio, litio, y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilaminas, t- butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Grupos conteniendo nitrógeno alcalino pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (ej. cloruros de metilo, etilo, y butilo, bromuros y yoduros) , sulfatos de dialquilo (ej., sulfates de dimetilo, dietilo, y dibutilo) , haluros de cadena larga (ej. decilo, cloruros de laurilo, y estearilo, bromuros y yoduros) , haluros de aralquilo (ej., bromuros de bencilo y fenetilo) , y otros.

Todas estas sales ácidas y sales alcalinas son sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance del invento y todas las sales ácidas y alcalinas se consideran equivalentes a las formas libres de los correspondientes compuestos para propósitos del invento.

Ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenido mediante esterificación de los grupos hidroxilo, en los cuales la fracción no carbonilo de la porción de ácido carboxílico del agrupamiento de éster se selecciona a partir de alquilo de cadena lineal o

ramificada (por ejemplo, acetilo, n- propilo, t- butilo, o n- butilo) , alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo) , aralquilo (por ejemplo, bencilo) , ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo) , arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, C_1- C_4alquilo, o C_1- $_4$alcoxilo o amino) ; (2) ésteres de sulfonato, tales como alquilo- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo) ; (3) ésteres de aminoácido (por ejemplo, L- valilo o L- isoleucilo) ; (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres mono- , di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato pueden adicionalmente esterificarse mediante, por ejemplo, un C_1- $_{20}$ alcohol o derivado reactivo del mismo, o mediante un glicerol 2,3- di (C_6- $_{24}$) acilo.

Los compuestos del invento, y sales, solvatos, ésteres y profármacos del mismo, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o éter imino) . Todas estas formas tautoméricas se contemplan en la presente como parte del presente invento.

Los compuestos del invento pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisomeróicas. Se pretende que todas las formas estereoisomeróicas de los compuestos del invento así como también mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, formen parte del presente invento. Además, el presente invento incluye todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto del invento incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, tanto las formas cis- como trans- , así como también las mezclas, están incluidas dentro del alcance del invento.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereomeros individuales sobre la base de sus diferencias fisico- químicas mediante métodos bien conocidos por aquellos con experiencia en el estado de la técnica, tales como, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiomeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (ej., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher) , separando los diastereomeros y convirtiendo (ej., hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiomeros puros. También, algunos de los compuestos del invento pueden ser atropisómeros (ej., biarilos sustituidos) y se consideran como parte de este invento. Los enantiomeros también pueden separarse mediante el uso de columna HPLC quiral.

También es posible que los compuestos del invento puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas éstas formas están incluidas dentro del alcance del invento.

También, por ejemplo, todas las formas de ceto- enol e imina- enamina de los compuestos están incluidas en el invento.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquellos de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos así como también las sales, solvatos y ésteres de los profármacos) , tales como aquellos que pueden existir debido a los carbonos asimétricos sobre varios sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (las cuales pueden existir aún en ausencia de carbonos asimétricos) , formas rotaméricas, atropisómeros, y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de este invento, como son los isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4- piridilo y 3- piridilo) . (Por ejemplo, si un compuesto del invento incorpora un enlace doble o un anillo fusionado, tanto las formas cis- como trans- , así como también mezclas, están incluidas dentro del alcance del invento. También, por ejemplo, todas las formas de ceto- enol y imina- enamina de los compuestos están incluidas en el invento) .

Estereoisómeros individuales de los compuestos del invento pueden, por ejemplo, ser sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden ser mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los demás, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales del presente invento pueden tener la configuración S o R como se definió mediante las recomendaciones *IUPAC* 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiomeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos novedosos.

El presente invento también incluye compuestos isotopicamente rotulados del presente invento los cuales son idénticos a aquellos citados en la presente, excepto por el hecho que uno o más átomos son reemplazados por un átomo con una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrados en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos del invento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, $^{18}0$, $^{17}0$, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, y ^{36}Cl, respectivamente.

Ciertos compuestos del invento isotopicamente rotulados (ej., aquellos rotulados con ^{3}H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de tejidos de compuestos y/o substratos. isótopos tritiados (es decir, ^{3}H) y de carbono- 14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^{2}H) puede

proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de estabilidad metabólica mayor (ej., vida media in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos) y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias. Compuestos isotopicamente rotulados del invento generalmente pueden prepararse mediante los siguientes procedimientos análogos a aquellos divulgados en los Esquemas y/o en los ejemplos en la presente más adelante, al sustituir un reactivo isotopicamente rotulado apropiado por un reactivo no isotopicamente rotulado. Ejemplos no limitantes de compuestos deuterados del invento son descritos en la presente más adelante.

Formas polimórficas de los compuestos del invento, y de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos del invento, son incluidas en el presente invento.

Dosis apropiadas para administrar compuestos del invento a pacientes pueden determinarse fácilmente por aquellos con experiencia en el estado de la técnica, ej., por un medico, farmaceuta, u otro trabajador calificado, y pueden variar según la salud, edad, peso del paciente, frecuencia de administración, uso con otros ingredientes activos, y/o indicación para la cual los compuestos son administrados. Las dosis pueden estar en el rango entre 0.001 y 500 mg/kg de peso corporal/día aproximadamente del compuesto del invento. En una realización, la dosificación está entre 0.01 y 25 mg/kg de peso corporal/día aproximadamente de un compuesto del invento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. En otra realización, la cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse entre 1 mg y 100 mg, preferiblemente entre 1 mg y 50 mg, más preferiblemente entre 1 mg y 25 mg, según la aplicación particular. En otra realización, un régimen de dosificación diaria recomendado típico para administración oral puede estar en el rango entre 1 mg/día y 500 mg/día, preferiblemente entre 1 mg/día y 200 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

Como se discutió anteriormente, la cantidad y frecuencia de administración de los compuestos del invento y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos serán reguladas según el criterio del médico a cargo considerando factores tales como edad, condición y tamaño del paciente así como también severidad de los síntomas tratados.

Cuando se utilizan en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, los compuestos de este invento pueden administrarse juntos o secuencialmente. Cuando se administran de manera secuencial, los compuestos del invento pueden administrarse antes o después de uno o más agentes terapéuticos

adicionales, como se determinó por aquellos con experiencia en el estado de la técnica o preferencia del paciente.

Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de este invento dentro del rango de dosificación descrito en la presente y el otro agente farmacéuticamente activo o tratamiento dentro de su rango de dosificación.

Por consiguiente, en un aspecto, este invento incluye combinaciones comprendiendo una cantidad de al menos un compuesto del invento, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, éster o profármaco del mismo, y una cantidad efectiva de uno o más agentes adicionales descritos anteriormente.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de este invento pueden confirmarse mediante un número de ensayos farmacológicos. Ciertos ensayos son ejemplificados en otra parte en este documento.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por este invento, los vehículos farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser sólidos o líquidos. Preparaciones de forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersos, cápsulas, y supositorios. Los polvos y tabletas pueden estar compuestos de entre 5 y 95 % de ingrediente activo. Vehículos sólidos apropiados son conocidos en el estado de la técnica, ej., carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Tabletas, polvos, y cápsulas pueden utilizarse como formas de dosificación sólida apropiadas para administración oral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación para varias 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 pueden mencionarse agua o soluciones de agua- glicol de propileno para inyección parenteral o adición de endulzantes y opacificadores para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, las cuales pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas inerte comprimido, ej. nitrógeno.

También incluidas están las preparaciones de forma sólida que se van a convertir, poco antes de utilizar, en las preparaciones en forma líquida para cualquiera administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos del invento también pueden ser liberables de manera transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito como son convencionales en el estado de la técnica para este propósito.

Los compuestos de este invento también se pueden liberar de manera subcutánea.

En una realización, el compuesto es administrado de manera oral.

En algunas realizaciones, puede ser ventajoso para la preparación farmacéutica comprendiendo uno o más compuestos del invento ser preparados en una forma de dosificación unitaria. En tales formas, la preparación es subdividida en dosis unitarias de tamaño apropiado conteniendo cantidades apropiadas del componente activo, ej., una cantidad efectiva para lograr el propósito deseado.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

Los compuestos del invento pueden prepararse utilizando procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Los siguientes esquemas de reacción muestran procedimientos típicos, pero aquellos con experiencia en el estado de la técnica reconocerán que otros procedimientos también pueden ser apropiados.

Donde se presentan datos NMR, los espectros fueron obtenidos sobre cualquiera de los espectrómetros Varian VXR- 200 (200 MHz, 1H) , Varian Gemini- 300 (300 MHz) o XL- 400 (400 MHz) , o Bruker AVANCE 300 o 500 MHz y se reportan como ppm (8) campo abajo desde Me4Si con número de protones, multiplicidades, y constantes de acoplamiento en Hertz indicadas parentéticamente. Donde se presentan datos LC/MS, los análisis se realizaron utilizando un espectrómetro de masa Biosystems API- 100 y columna Shimadzu SCL- 10A LC: Alltech platino C18, 3 micras, 33mm x 7mm ID; flujo de gradiente: 0 min - 10% CH_3CN/0.1%TFA/agua, 5 min - 95% CH_3CN/0.1%TFA/agua, 7 min - 95% CH_3CN/0.1%TFA/agua, 7.5 min - 10% CH_3CN/0.1%TFA/agua, 9 min - detención; o con una columna Inertsil ODS- 2; flujo de gradiente: 0 min - 10% CH_3CN/0.05%TFA/agua, 4 min - 100% CH_3CN/0.05%TFA/agua, 2 min - 100% CH_3CN/0.05 %TFA/agua. El ión precursor observado es dado. Los datos de rotación óptica se obtuvieron sobre un polarímetro Perkin Elmer 341 y la concentración de sustrato c es reportada en mg/mL.

Las técnicas, solventes y reactivos pueden citarse mediante las siguientes abreviaturas:

Cromatografía de capa delgada: TLC

Cromatografía líquida de alto desempeño: HPLC

acetato de etilo: AcOEt o EtOAc

metanol: MeOH

éter o éter dietílico: Et_2O

tetrahidrofurano: THF

Acetonitrilo: MeCN

1,2- dimetoxietano: DME

Ácido trifluoroacético: TFA

Dimetilacetamida: DMA

Dimetilformamida: DMF

Dimetilsulfóxido: DMSO

trietilamina: Et_3N o TEA

tert- Butoxicarbonilo: t- Boc o Boc

2- (Trimetilsilil) etoxicarbonilo: Teoc

espectroscopia de resonancia magnética nuclear: NMR

espectroscopia de masa de cromatografía líquida: LCMS

espectroscopia de masa de alta resolución: HRMS

mililitros: mL

milimoles: mmol

microlitros: µl

gramos: g

miligramos: mg

centímetros: cm

temperatura ambiente (ambiente, 25°C aproximadamente) : rt

Tiempo de retención: t_R

N- bromosuccinimida: NBS

Metilbromuro de magnesio: MeMgBr

Acetilacetonato de hierro (III) : $Fe(acac)_3$

Azida de difenilfosforilo: DPPA

Hidrocloruro de 1- (3- dimetilaminopropil) - 3- etilcarbodiimida: EDCI

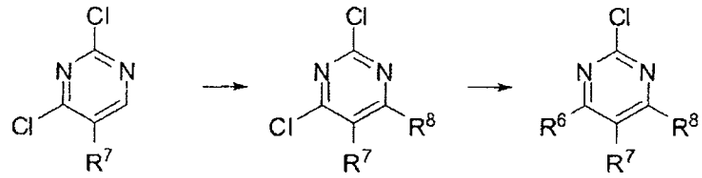
Diisopropiletilamina: DIEA o iPr_2NEt

Diisopropilamina: iPr_2NH

2- (Trimetilsilil) etanol: TMSetanol

Acido 3- Cloroperoxibenzóico: mCPBA

Método A



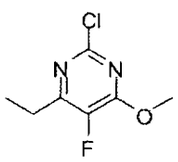
Método A, Paso 1

Un procedimiento de literatura fue adaptado (M. Butters, J. Ebbs, S. P. Green, J. MacRae, M. C. Morland, C. W. Murtiashaw y A. J. Pettman *Organic Process Research & Development 2001,* **5,** 28- 36) . A una solución de 3.0 M MeMgBr en Et_2O (15 mL, 45 mmol, 1.5 equiv.) en THF (20 mL) se agregó una solución de **A1** (R^7 = F, 5 g, 30 mmol, 1 equiv.) en DME (20 mL) mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 15 °C. La solución resultante se agitó a 15 °C durante 1 hora y luego se enfrió a 0 °C. Una solución de Et3N (4.17 mL, 30 mmol, 1 equiv.) en THF (10 mL) se agregó lentamente a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura interna ~ 5 °C, luego se agregó una solución de yodo (30 mmol, 1 equiv.) en THF (10 mL) . La mezcla de reacción fue apagada con agua, calentada a temperatura ambiente, extraída con EtOAc y concentrada. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 / hexanos) para proporcionar **A2** (R^8 = Me, R^7 = F) en rendimiento del 74%.

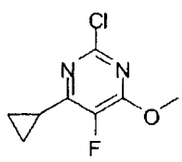
Método A, Paso 2

A una solución de **A2** (R^7 = F, R^8 = Me, 563 mg, 3.11 mmol) en THF (6 mL) se agregó metóxido de sodio al 25% en MeOH (671 mg) mientras se enfrió a 0 °C. La solución resultante se calentó levemente a temperatura ambiente durante 1 hr y luego se diluyó con agua y extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc fue concentrado y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / hexanos) para proporcionar **A3** (R^6 = MeO, R^7 = F y R^8 = Me) en rendimiento cualitativo.

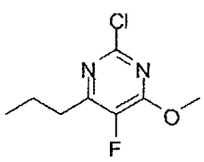
Los siguientes compuestos fueron sintetizados utilizando métodos similares:



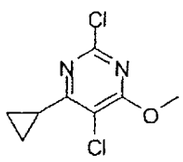
A4



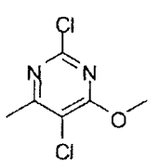
A5



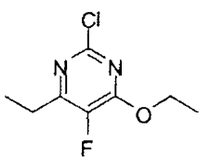
A6



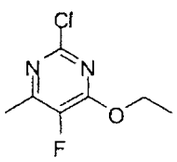
A7



A8

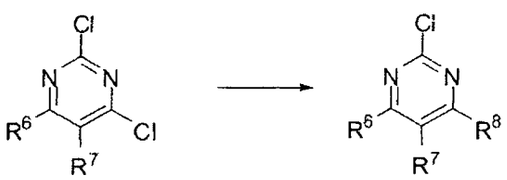


A9



A10

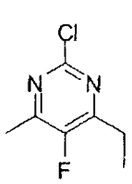
Método B



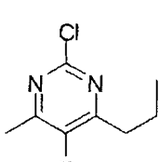
B1 **B2**

A una mezcla de **B1** (R^6 = Me, R^7 = F; 2.34 g, 12 mmol, 1 equiv.) y $Fe(acac)_3$ (0.213 mg, 0.606 mmol, 0.05 equiv.) en THF (40 mL) se agregó lentamente una solución de MeMgBr en THF (17 mL, 24 mmol, 2 equiv.) mientras se enfrió la mezcla de reacción a - 78 °C. La mezcla de reacción se agitó a - 78°C durante 3 horas y luego se apagó con NH4Cl acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue concentrada y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / hexanos) para proporcionar **B2** (R^6 = R^8 = Me, R^7 = F) en rendimiento del 75%.

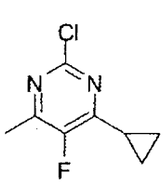
Los siguientes compuestos fueron preparados mediante métodos similares:



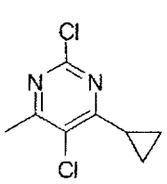
B3



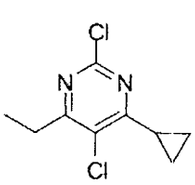
B4



B5

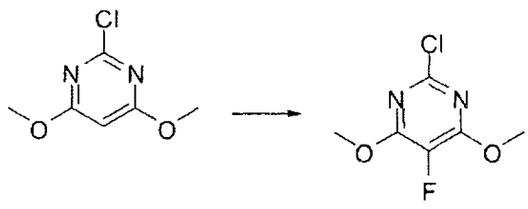


B6



B7

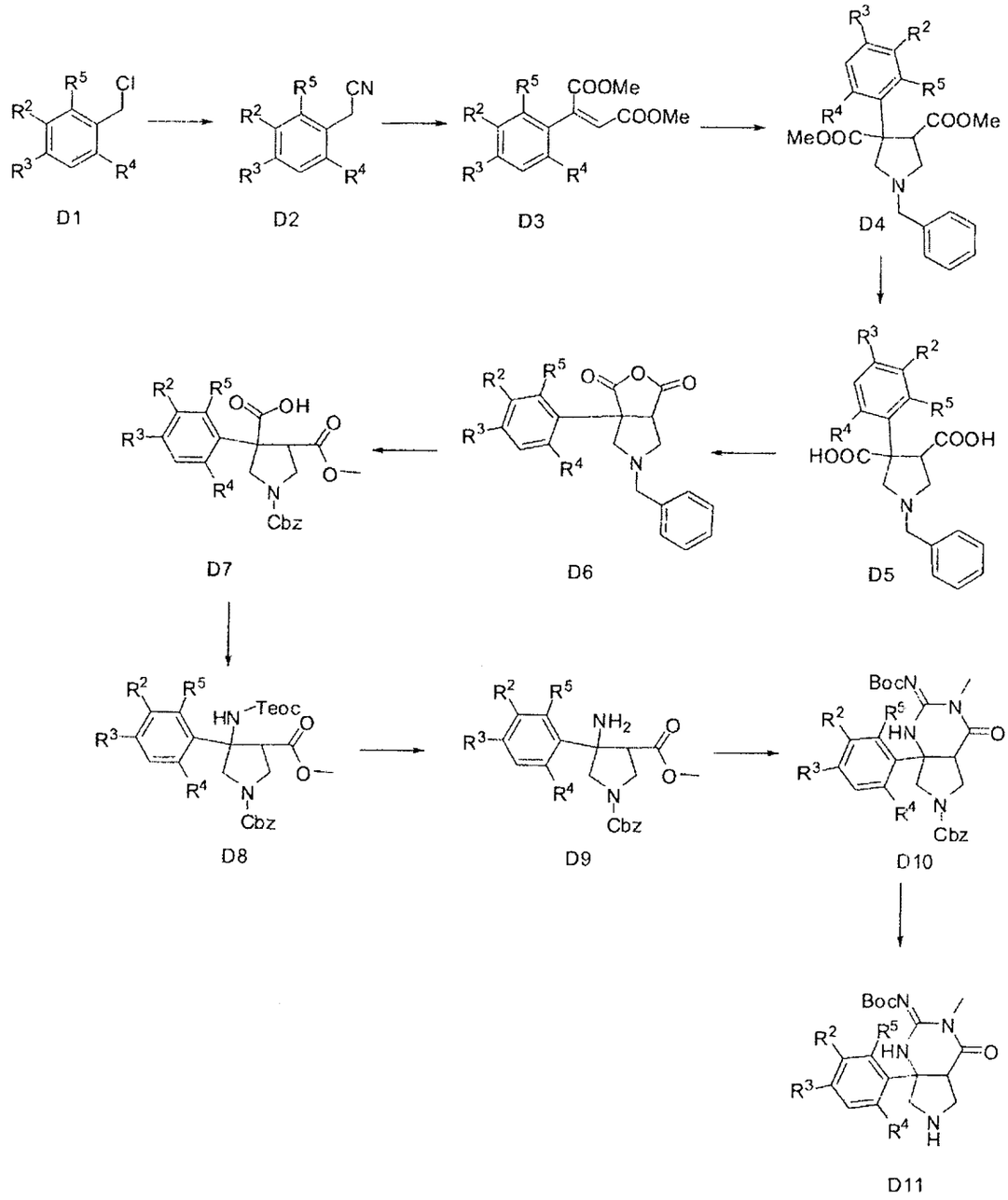
Método C



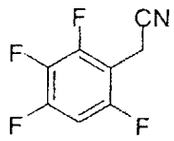
C1 C2

Un matraz de fondo redondo conteniendo THF anhidro (8 mL) fue enfriado a 0 °C bajo N_2 con agitación, y se agregó nBuLi (2.5 M en hexano, 2.75 mL, 6.88 mmol) , seguido por la adición de iPr_2NH (1.02 mL, 7.28 mmol) . La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A otro matraz de fondo redondo se agregó 2- cloro- 4,6- dimetoxilopirimidina **C1** (1.00 g, 5.73 mmol) y THF anhídro (50 mL) . La solución fue enfriada a - 78 °C bajo N_2 con agitación, a la cual se agregó la solución LDA preparada anteriormente vía bomba de jeringa durante una hora. Después de la adición de LDA, se agregó N- fluorobencenosulfonimida (2.70 g, 8.56 mmol) en 10 mL de THF anhídro vía bomba de jeringa durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a - 78 °C durante 3 horas, luego se calentó a temperatura ambiente y agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a - 78 °C, apagada con NH4Cl acuoso saturado (20 mL) , dejada calentar a temperatura ambiente y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 mL) . Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas y el residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (Analogix; EtOAc/hexano, 0- 2%) para proporcionar **C2** (226 mg, 21%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.99 (s) .

Método D

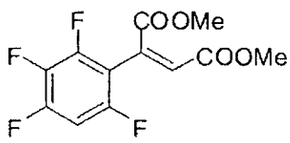


Método D, Paso 1



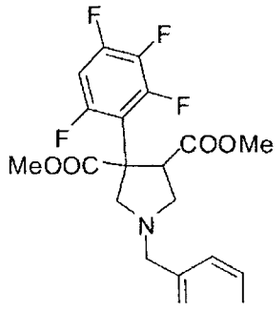
A una solución de cloruro 2,3,4,6- tetrafluorobencilo **D1** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 =$ **F,** 25 **g,** 126 mmol) en MeCN (200 mL) se agregó KCN (9.9 g, 1.2 equiv. 152 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo durante 4 horas. Luego la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado fue concentrado. El residuo fue purificado vía cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / hexanos) para rendir el nitrilo **D2** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) en rendimiento del 80%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 5 6.89 (m, 1H) , 3.72 (s, 2H) .

Método D, Paso 2



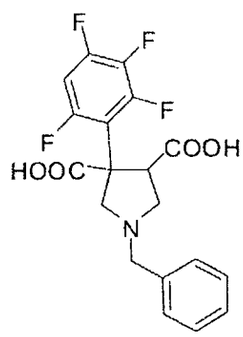
A una solución de nitrilo **D2** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$, 50 g, 264 mmol) en 500 mL MeOH se agregó monohidrato de ácido glioxílico (29.2 g, 1.2 equiv., 317 mmol) . A esta mezcla se agregó K_2CO_3 (77.7 g, 2.1 equiv., 555 mmol) en varias porciones mientras se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y luego a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La suspensión resultante fue filtrada, y filtrado fue evaporado para rendir un sólido, el cual fue disuelto en H_2SO_4 concentrado al 10% en ácido fórmico (500 mL) y se sometió a reflujo hasta que la hidrólisis del nitrilo se completó. Luego la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y evaporó. El residuo fue disuelto en H_2SO_4 concentrado al 5% en MeOH (500 mL) y la mezcla se sometió a reflujo hasta completar la formación de diéster. La solución resultante fue evaporada hasta sequedad, diluida con agua, extraída con EtOAc, y la capa orgánica fue concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / hexanos) para rendir el diéster **D3** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) en rendimiento del 41 %. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.83 (m, 1H) , 6.43 (s, 1H) , 3.91-3.83 (m, 6H) .

Método D, Paso 3



A una solución de diéster **D3** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$, 8.0 g, 27.4 mmol) en THF (40 mL) se agregó N- metoxilometil- N- trimetilsililmetilbencilamina (9.7 g, 41 mmol) . A la solución resultante se agregó TFA (O.229 mL, 0.1 equiv., 2.98 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1hr, luego se retiró el baño helado y la solución resultante se dejo agitar a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La solución fue evaporada hasta sequedad y purificada vía cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / hexanos) para proporcionar **D4** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) en rendimiento del 90%. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30 - 7.25 (m, 5H) , 6.83 (m, 1H) , 3.75- 3.66 (m, 9H) , 3.40 (m, 2H) , 3.19 (m, 2H) .

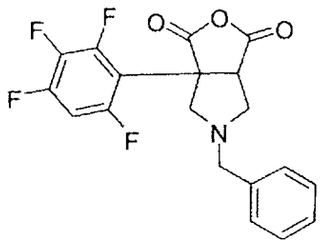
Método D, Paso 4



Una solución de **D4** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$, 10 g) en H_2SO_4 acuoso al 15% (100 mL) se calentó bajo reflujo durante 24 horas o hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción

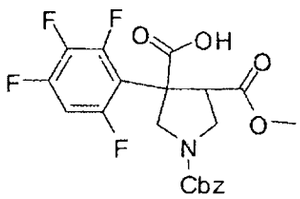
fue enfriada a temperatura ambiente y se ajustó a un pH de 3 con 6N NaOH, y el precipitado resultante fue recolectado y secado para proporcionar el producto **D5** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) .

Método D, Paso 5



A un matraz conteniendo 10 g de diácido **D5** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) se agregó anhídrido acético (25 mL) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 hora. Luego la mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad para proporcionar el compuesto **D6** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) .

Método D, Paso 6

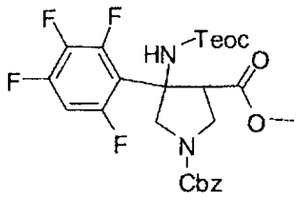


El anhídrido cíclico **D6** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) fue disuelto en CH_2Cl_2 (100 mL) y enfriado a - 78 °C. A esta solución se agregó una mezcla 1:2 de Et_3N y MeOH (10 mL) . La mezcla de reacción se calentó levemente a temperatura ambiente, luego evaporó hasta sequedad.

A una solución de este producto crudo (3 g) en MeOH (8 mL) se agregó 20% $Pd(OH)_2$ sobre carbono (800 mg, 0.20 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 hasta que la reacción se completó. La suspensión fue filtrada a través de una almohadilla de Celite y el filtrado fue evaporado hasta sequedad. A una solución del residuo en THF (15 mL) se agregó cloroformato de bencilo (1.23 mL, 1.5 equiv.) seguido por Et_3N (2.4 mL, 3 equiv) a 0 °C. La solución resultante fue calentada a temperatura ambiente durante 30 minutos y agitada

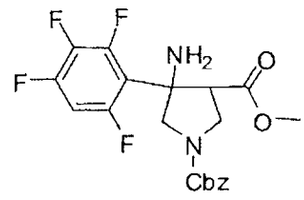
hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción fue lavada con 1 N HCl y la solución acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas y el residuo fue purificado con cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH / CH_2Cl_2) para obtener **D7** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) en rendimiento del 70%. ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.34- 7.31 (m, 5H) , 6.83 (m, 1H) , 5.13 (m, 2H) , 4.6- 4.4 (m, 1H) , 3.953.64 (m, 7H) .

Método D, Paso 7



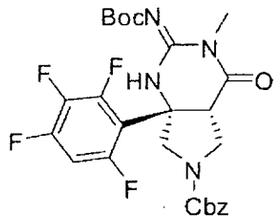
A una mezcla de ácido **D7** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$, 1.6 g, 3.5 mmol, 1 equiv.) en tolueno (8 mL) se agregó DPPA (2 equiv.,7.03 mmol, 1.5 mL) seguido por Et_3N (1.9 mL, 4 equiv., 14 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que el ácido se consumió. Luego se agregó TMSetanol (2 mL, 4 equiv., 14 mmol) y la solución resultante se calentó a 125 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada. El residuo fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc / hexanos) para proporcionar el compuesto **D8** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) el cual se utilizo directamente en el siguiente paso.

Método D, Paso 8



A **D8** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) obtenido a partir del paso 7 se agregó 4N HCI (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. La solución resultante fue evaporada hasta sequedad para proporcionar **D9** crudo ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F$) . ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.39- 7.32 (m, 6H) , 5.18 (s, 2H) , 4.25- 4.6 (m, 2H) , 4.1 (m, 1H) , 3.6- 3.8 (m, 5H) .

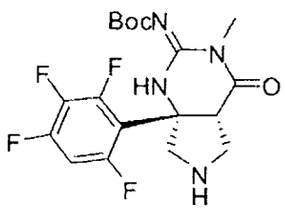
Método D, Paso 9



enantiomero B

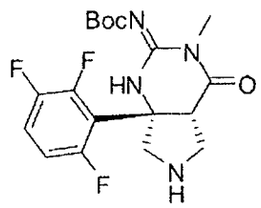
A una solución de **D9** (R^2= R^3 = R^4 = R^5 = F, **1.4** g, 3.28 mmol, 1 equiv.) en DMF (8 mL) se agregó N- Boc- N'- metiltiourea (O.936 g, 4.92 mmol, **1**.5 equiv.) , EDCI (O.936 g, 4.92 mmol, 1.5 equiv.) y DIEA (2.85 mL, 16.4 mmol, 5 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua. La capa de EtOAc fue evaporada y el residuo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc / hexanos) . Los enantiomeros fueron separados mediante HPLC quiral (Chiracel AD, 50 mL/ min, 10% isopropanol / hexanos; enantiomero A, t_R = 8.4 min; enantiomero B, t_R = 10.5 min) para proporcionar los enantiomeros separados de **D10** (R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F) ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.6 (m, 1H) , 7.37 (m, 5H) , 6.85 (m, 1H) , 5.2 (m, 2H) , 4.6- 4.4 (m, 1H) , 4.15 (m, 1H) , 3.95 (m, 1H) , 3.75 (m, 1H) , 3.6 (m, 1H) , 3.25 (m, 3H) .

Método D, Paso 10



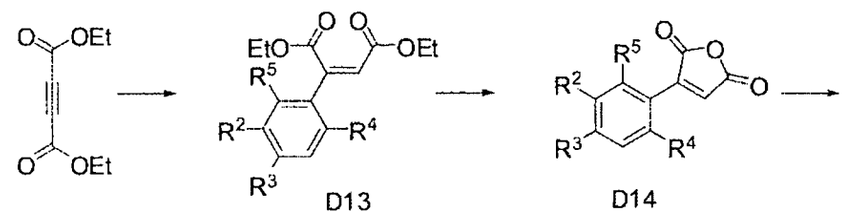
A una solución de **D10** (enantiomero B, t_R = 10.5 min., R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F, 350 mg) en MeOH (3 mL) se agregó de 20% $Pd(OH)_2/C$ (150 mg) y la suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una almohadilla de Celite y el filtrado fue evaporado hasta sequedad para proporcionar **D11** (R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = F) .

El siguiente compuesto **D12** fue sintetizado utilizando métodos similares al Método D:

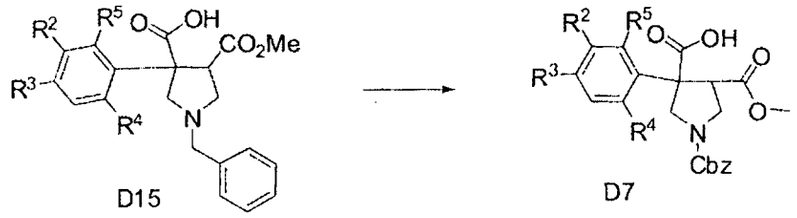


D12

Método Alternativo para la Síntesis de D6:

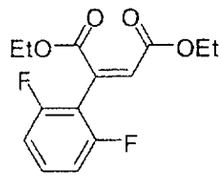


D13 D14



D15 D7

Método alternativo D, Paso 1

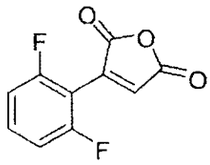


Un matraz fue cargado secuencialmente con dicarboxilato de dietilacetileno (5.0 g, 29 mmol) , ácido 2,6- difluorofenilborónico (5.57 g, 35.3 mmol) , 1,4- dioxano (90 mL) , tetraquis(trifenilfosfina) paladio(O) (1.36 g, 1.18 mmol) , y ácido acético (O.167 mL, 2.94 mmol) . La mezcla resultante fue degasificada por evacuación y rellenada con N_2 (3X) y luego se sumergió en un baño de aceite a 80 °C. Después de 16h, la reacción fue diluida con agua y EtOAc y agitada vigorosamente hasta clarificar ambas fases. Las fases fueron separadas y la porción acuosa fue extraída dos veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas fueron

lavadas con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, secadas mediante $MgSO_4$, filtradas y concentradas. La muestra de crudo fue sometida a cromatografía en columna (330 g sílice, 90 mL/min, 0% a 25% EtOAc/hexanos) para proporcionar **D13** ($R^4 = R^5$ =F; $R^2 = R^3$ =H; 2.85 g, 34%) .

^{1}H NMR (CDCb) : δ 7.32 (m, 1H) 6.94 (m, 2H) , 6.45 (s, 1H) , 4.30 (t, J = 12.2 Hz, 2H) superponiendo 4.26 (t, J = 12.2 Hz, 2H) , 1.32 (q, J = 12.2 Hz, 3H) superponiendo 1.30 (q, J = 12.2 Hz, 3H) .

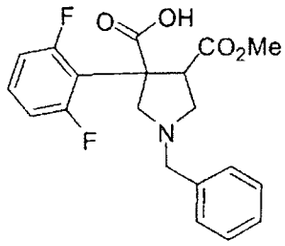
Método alternativo D, Paso 2.



Un matraz fue cargado con **D13** ($R^4 = R^5$ =F; $R^2 = R^3$ =H; 1.34 g, 4.71 mmol) , THF (100 mL) , agua (25 mL) , y monohidrato de hidróxido de litio (O.99 g, 24 mmol) . La mezcla resultante fue sumergida en un baño de aceite a 40 C y agitada vigorosamente. Después de 18h a 40 °C, la reacción fue enfriada, diluida con 1N HCl y EtOAc, y agitada vigorosamente hasta clarificar ambas fases. Las fases fueron separadas y la porción acuosa fue extraída dos veces con THF/EtOAc (1/3) . Las porciones orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre $MgSO_4$, filtradas y concentradas.

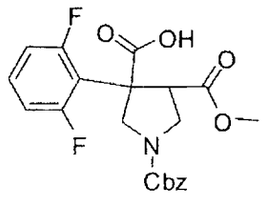
El material crudo anterior fue disuelto en anhídrido acético (25 mL, 260 mmol) y sumergido en un baño de aceite a 90 °C. Después de 90 min, la mezcla fue concentrada a un semi- sólido y sometida a mezcla azeotrópica una vez con tolueno (50 mL) para proporcionar el producto **D14** ($R^4 = R^5$ =F; $R^2 = R^3$ =H; 1.0 g) . ^{1}H NMR ($CDCI_3$) : δ 7.53 (m, 1H) , 7.09 (m, 3H) .

Método alternativo D, Paso 3.



A una mezcla a 0°C de **D14** ($R^4 = R^5$ =F; $R^2 = R^3$ =H; 37.8 g, 180 mmol) y THF (400 mL) se agregó N- bencilo- N- metoxilometil- N- (trimetilsilil) metilamina (64.5 mL, 252 mmol) y luego ácido trifluoroacético (1.39 mL, 18.0 mmol) . El baño de enfriamiento fue retirado y la mezcla se dejo agitar. Después de 75 min, la reacción se sumergió en un baño a - 60 °C, y una solución pre- mezclada de trietilamina (50.2 mL, 360 mmol) en metanol (180 mL) se agregó *vía* embudo de goteo durante 15 min. La mezcla resultante fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitar durante 2.5 días. En ese momento, algo de sólido se había cristalizado y fue aislado mediante filtración con lavados de éter. El filtrado fue parcialmente concentrado produciendo la precipitación de sólido adicional el cual fue aislado mediante filtración. Se obtuvo un tercer lote de sólido mediante filtración, después el agua madre se dejo sentar durante una semana. El rendimiento combinado para los tres cultivos de producto **D15** ($R^4 = R^5 = F$; $R^2 = R^3 = H$) fue 48.4 g (56% como la sal trietilamonio) . Una porción de este material fue convertida en su sal HCl mediante tratamiento con 4N HCl/dioxano. MS: *m/e* = 376.1 (M+H) .

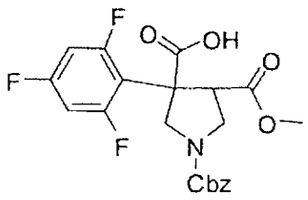
Método alternativo D, Paso 4.



Una mezcla de **D15** ($R^4 = R^5 = F$; $R^2 = R^3 = H$; 8.5 g, 18 mmol) y MeOH (250mL) fue tratada con 4N HCl/ dioxano (100 mL) y concentrada. El residuo resultante luego se disolvió nuevamente en MeOH (250 mL) y se agregó hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (4.0 g) en dos lotes. La mezcla se agitó vigorosamente, y el matraz fue evacuado y rellenado con H_2 desde un globo (3X) . Luego la reacción fue mantenida bajo el globo de H_2 durante 3h. En ese momento, el matraz fue evacuado y rellenado con N_2 (2X) , y la mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de Celite con lavados copiosos de MeOH. El filtrado fue concentrado para

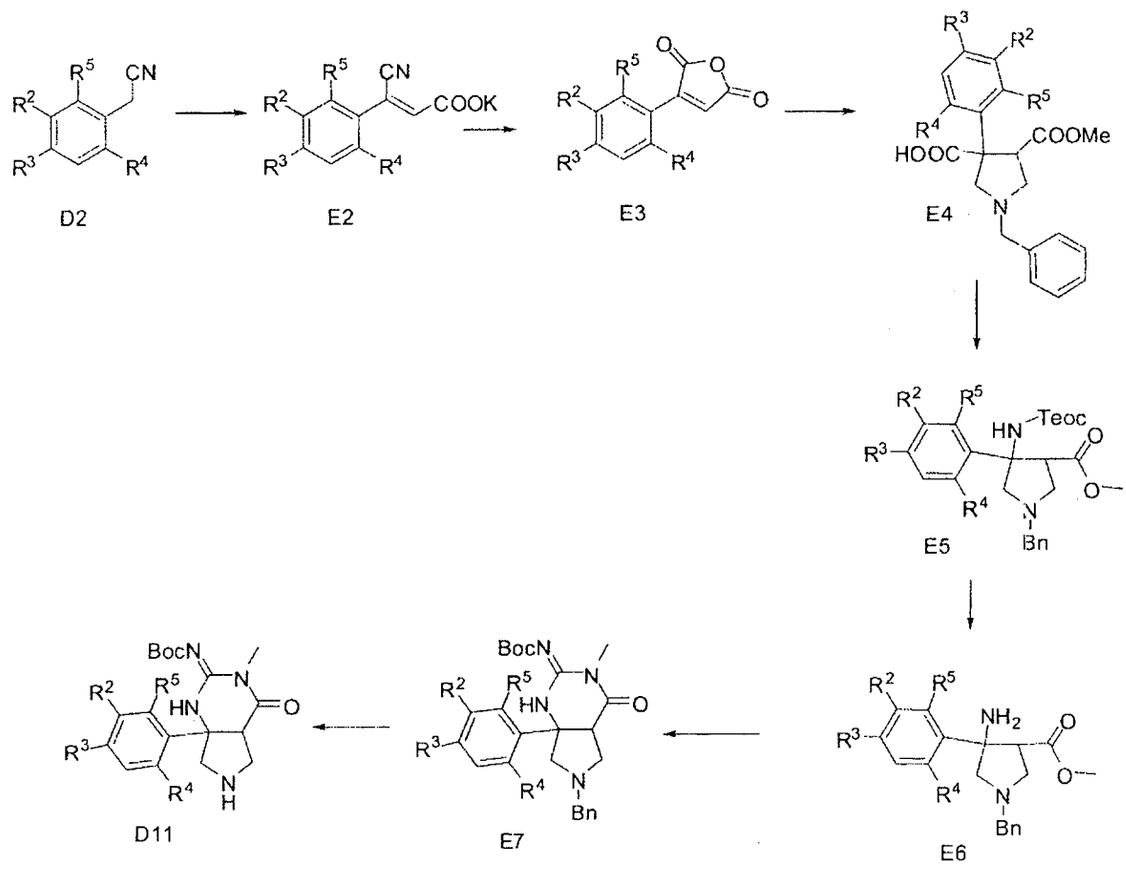
proporcionar un producto crudo que fue disuelto en THF (200mL) y tratado con trietilamina (6.2 mL, 44 mmol) . Se agregó dioxano (100 mL) , seguido por cloroformato de bencilo (3.0 mL, 21 mmol) . Después de 1h, la reacción fue diluida con 1N HCl y EtOAc y agitada vigorosamente hasta clarificar ambas fases. Las fases fueron separadas y la porción acuosa fue extraída con 1:1 THF:EtOAc (3X) . Las porciones orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO4, filtradas, y concentradas. La muestra de crudo fue recogida en tolueno (100 mL) , re- concentrada, y sometida a cromatografía en columna (330 g sílice, 80 mL/min, 0% a 10% MeOH/DCM) para proporcionar **D7** ($R^4 = R^5 = F$; $R^2 = R^3 =$ **H;** 4.8 g, 64%) . ^{1}H NMR **($CDCl_3$)** : δ 7.34 (m, 4H) , 7.31 (m, 2H) , 6.89 (m, 2H) , 5.15 (dq, J_q = 12.0 Hz, J_d = 4.0 Hz, 2H) , 4.63-4.51 (m, 1H) , 3.98 (m, 2H) , 3.86 (m, 1H) , 3.77 (dd, J = 16.0, 2.8 Hz, 1H) , 3.71 (m, 3H) .

El siguiente compuesto fue sintetizado utilizando métodos similares al Método Alternativo D: **D16.**

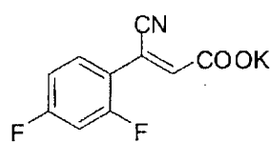


D16

Método E

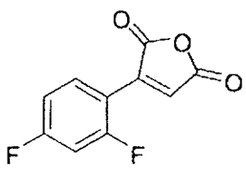


Método E, Paso 1



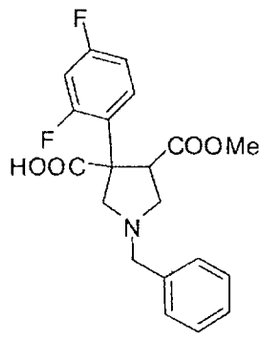
A un matraz de fondo redondo se agregó **D2** ($R^2 = R^4 =H$, $R^3 = R^5 =F$, 75.0g, 0.490 mol) , MeOH (3L) y ácido glioxílico (50 % por peso en agua, 81.8 mL, 1.5 equiv., 0.735 mol) . Luego la mezcla de reacción enfrió en un baño de hielo con agitación, y se agregó K_2CO_3 (169 g, 2.5 equiv., 1.2 mol) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C y agitó durante la noche, luego se dejo enfriar a temperatura ambiente. El precipitado blanco resultante fue recolectado mediante filtración y lavado con agua fría y MeOH para proporcionar **E2** ($R^2 = R^4 =H$, $R^3 = R^5 =F$) como un sólido blanco después de secar en un horno al vacío (108 g, 89%) . ^{1}H NMR (DMSO- de) δ 7.51 (m, 1H) , 7.34 (m, 1H) , 7.15 (m, 1H) , 6.84 (s, 1H) .

Método E, Paso 2



A una mezcla de ácido azufréico concentrado (O.630 L) y ácido fórmico al 99% (8.37 L) a temperatura ambiente, se agregó **E2** ($R^2 = R^4 =H$, $R^3 = R^5 =F$; 1424 g, 5.76 mol) en varias porciones durante 15 min. La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 h y dejo enfriar a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado fue recolectado mediante filtración al vacío y se disolvió nuevamente en tolueno (1.5 L) . La solución resultante fue concentrada bajo presión reducida para proporcionar **E3** ($R^2 = R^4 =H$, $R^3 = R^5 =F$; 568 g, 47%) como un sólido blanco. Luego el filtrado desde de la reacción fue extraído con tolueno (3 x 4 L) y los extractos combinados fueron concentrados bajo presión reducida para proporcionar **E3** adicional ($R^2 = R^4 =H$, $R^3 = R^5 =F$; 569 g, 47%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.43 (m, 1H) , 7.21 (d, 1H) , 7.08 (m, 1H) , 7.02 (m, 1H) .

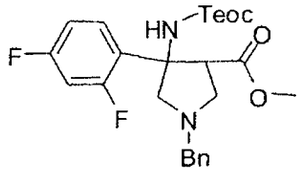
Método E, Paso 3



Una solución de **E3** ($R^2 = R^4 =H$, $R^3 = R^5 =F$; 252 g, 1.20 mol) en THF (800 mL) fue enfriada a 0- 5 °C en un baño de hielo/salmuera y luego se agregó TFA (20 mL, 0.260 mol) . Luego se agregó por goteo una solución de N- (metoxilmetil) - N- (trimetilsililmetil) bencilamina (80% puro, 455 g, 1.50 mol) en THF (300 mL) al matraz de reacción durante 2 h. La temperatura interna fue monitoreada y mantenida por debajo de 15 °C. Al terminar la adición, el baño frío fue retirado y la reacción fue calentada a temperatura ambiente. La solución de color naranja claro se agitó durante 18 h y luego los solventes fueron retirados bajo presión reducida.

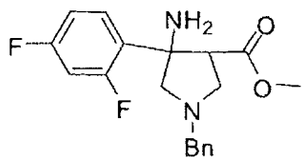
Se agregó metanol (1.10 L) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de este tiempo, el sólido resultante fue recolectado mediante filtración al vacío, lavado con metanol (400 mL) y éter dietílico (500 mL) y secado para proporcionar **E4** ($R^2 = R^4$ =H, $R^3 = R^5$ =F, 257 g, 57%) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (DMSO- de) 5 7.63 (m, 1H) , 7.30- 7.06 (m, 7H) , 3.73 (m, 3H) , 3.54 (s, 3H) , 3.31 (m, 1H) , 3.09 (m, 2H) , 2.97 (m, 1H) . MS *m/e* 376.11 (M^+) .

Método E, Paso 4



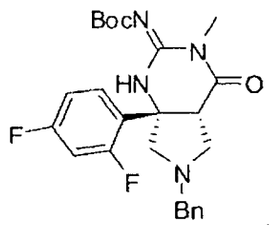
Se agregó trietilamina (67.4 g, 0.666 mol) a una pasta aguada agitada de **E4** ($R^2 = R^4$ =H, $R^3 = R^5$ =F; 250 g, 0.666 mol) en tolueno anhídro (2.22 L) . La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después de este tiempo, se agregó DPPA (202 g, 0.733 mol) . Luego la mezcla de reacción se calentó a 63- 66 °C y agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción fue enfriada a 40- 50 °C y se agregó ácido acético (40.0 g, 0.666 mol) , seguido por la adición de 2- (trimetilsilil) etanol (118 g, 0.998 mol) . Luego la mezcla resultante fue calentada a reflujo suave y agitada a reflujo suave durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida. Se agregó acetato de etilo (1 L) al residuo y la suspensión fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 * 800 mL) . Las capas acuosas combinadas fueron extraídas de vuelta con acetato de etilo (400 mL) . Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (600 mL) , secadas sobre sulfato de sodio anhídro, filtradas, y concentradas bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía *flash* en columna (sílice, 15% EtOAc/heptano) para proporcionar **E5** ($R^2 = R^4$ =H, $R^3 = R^5$ =**F;** 155 g, 48%) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.56 (m, 1H) , 7.32 (m, 5H) , 6.82 (m, 3H) , 4.08 (m, 2H) , 3.76 (d, 2H) , 3.71 (s, 3H) , 3.61 (d, 1H) , 3.40 (t, 1H) , 3.36 (d, 1H) , 3.01 (m, 2H) , 0.98 (m, 1H) , 0.02 (s, 9H) . MS *mle* 491.11 (M^+) .

Método E, Paso 5



Una solución 4 M HCl en 1,4- dioxano (313 mL, 1.25 mol) se agregó a **E5** ($R^2 = R^4$ =H, $R^3 = R^5$ =F; 68.0 g, 0.139 mol) . La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida a un jarabe y alcalinizada hasta un pH de 9 mediante la adición lenta de carbonato de sodio acuoso saturado. La suspensión resultante fue extraída con acetato de etilo (4 * 300 mL) . Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de sodio anhídro, filtrados, y concentrados bajo presión reducida. El residuo fue adicionalmente secado bajo alto vacío durante 30 min para proporcionar la amina cruda **E6** ($R^2 = R^4$ =H, $R^3 = R^5$ =F) que se utilizó directamente en el siguiente paso. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.31 (m, 1H) , 7.43 (m, 5H) , 7.90 (m, 2H) , 6.19 (m, 1H) , 4.43 (m, 2H) , 4.17 (m, 2H) , 4.00 (m, 2H) , 3.71 (s, 3H) .

Método E, Paso 6

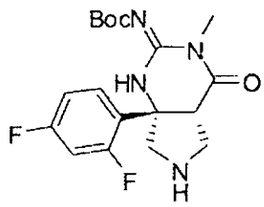


...ero B

A la solución de la amina cruda **E6** ($R^2 = R^4$ =H, $R^3 = R^5$ =F) obtenida en Paso 5 en DMF anhídro (700 mL) se agregó *N,N*- diisopropiletilamina (97.0 mL, 0.556 mol) , N- Boc- N'-metiltiourea (33.6 g, 0.177 mol) , y EDCI (42.4 g, 0.221 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 24 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con acetato de etilo (1.5 L) , y lavada secuencialmente con agua (4 x 800 mL) y salmuera (500 mL) . La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhídro, filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash en columna (gel de sílice, 15% acetato de etilo/heptano) para proporcionar E7 racémico($R^2 = R^4$

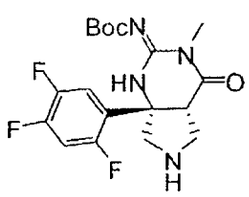
=H, $R^3 = R^5$ =F; 41.1 g, 63%) como un sólido blanco. Los enantiomeros de E7 racémico ($R^2 = R^4$ =H, $R^3 = R^5$ =F) fueron separados mediante HPLC quiral (20 μm Columna Chiralpak AD, 5 cm x 50 cm (Chiral Technologies, Inc.) 40 mL/minuto, 95% hexano/isopropanol; enantiomero A, t_R = 34 min.; enantiomero B, t_R = 65 min) para proporcionar los enantiomeros separados de E7 ($R^2 = R^4$ =H, $R^3 = R^5$ =F) . ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 5 7.39 (m, 5H) , 7.31 (m, 1H) , 6.99 (m, 2H) , 3.86 (s, 2H) , 3.79 (t, 1H) , 3.38 (s, 3H) , 3.37 (m, 3H) , 3.20 (m, 1H) , 1.63 (s, 9H) . MS *m/e* 471.11 (M^+) .

Método E, Paso 7

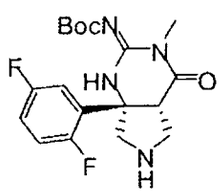


A un matraz de fondo redondo se agregó E7 (enantiomero B, $R^2 = R^4$ =H, $R^3 = R^5$ =F; 3.57 g, 7.44 mmol) , 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.97 g) y MeOH (30 mL) y la mezcla fue degasificada al vacío y purgada con N_2. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante la noche y filtrada a través de Celite. El Celite fue lavado con MeOH y el filtrado combinado y lavados fueron evaporados para proporcionar D11 ($R^2 = R^4$ =H, $R^3 = R^5$ =F; 2.63 g, 91%) el cual se utilizó sin purificación adicional. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.30 (m, 1H) , 7.00 (m, 2H) , 4.03 (m, 1H) , 3.91 (m, 2H) , 3.72 (m, 1H) , 3.58 (m, 1H) , 3.35 (s, 3H) , 5 1.60 (s, 9H) . MS *m/e* 381.21 (M^+) .

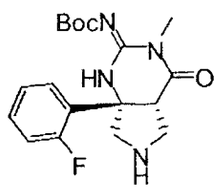
Los siguientes compuestos fueron sintetizados utilizando métodos similares al Método E.



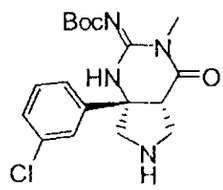
E8



E9

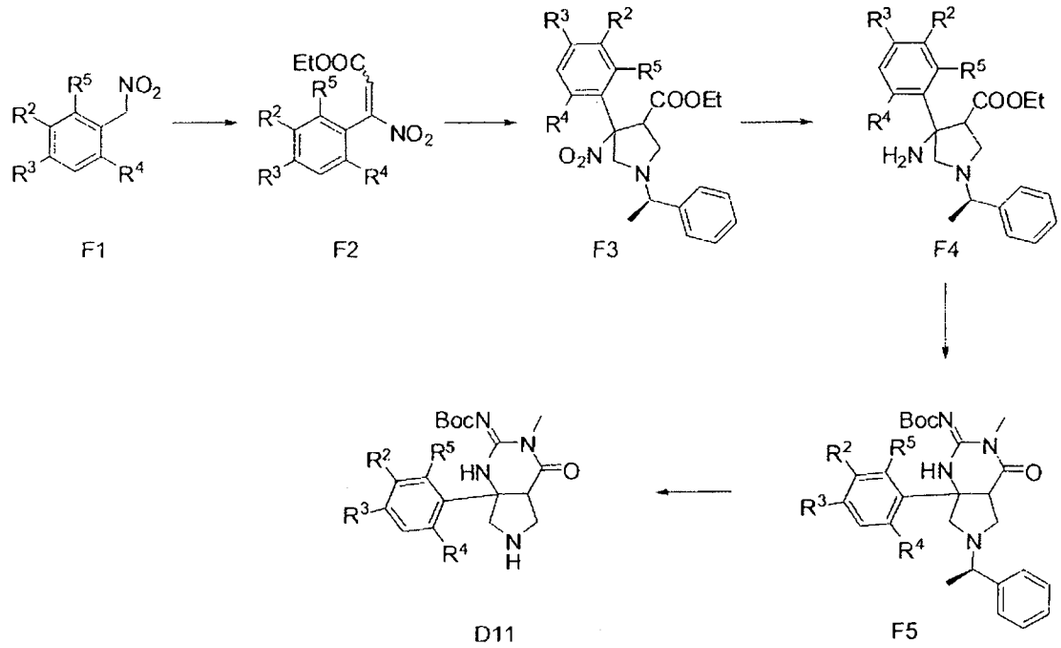


E10

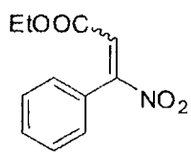


E11

Método F

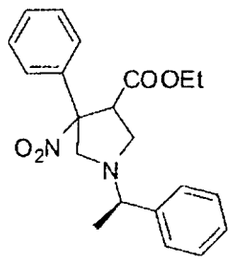


Método F, Paso 1



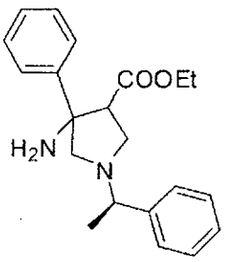
A un matraz de fondo redondo se agregó (nitrometil) benceno **F1** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 =$ **H,** 3.93 g, 28.6 mmol) , 50% glicolato de etilo/tolueno (6.20 mL, 31.5 mmol) , Amberlyst- 21 (2.00 g) y THF (20 mL) . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y filtró. El filtrado fue concentrado al vacío y el aducto crudo resultante (5.79 g, 85%) se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. A un matraz de fondo redondo conteniendo el aducto crudo (1.29 g, 5.41 mmol) se agregó CH_3SO_2Cl (1.30 mL, 16.2 mmol) , Et_3N (2.30 mL, 16.2 mmol) y CH_2Cl_2 (20 mL) a- 20 °C. La mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante la noche, luego vertida en H_2O y extraída con CH_2Cl_2 (3x100 mL) . Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO4) , filtradas y concentradas, y el residuo fue separado mediante cromatografía de sílice (Analogix IntelliFlash 280, EtOAc/hexano) para proporcionar F2 ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 =$ H, Z isómero; 237 mg y E isómero; 676 mg, 56%) como sólidos blancos.

Método F, Paso 2



A un matraz de fondo redondo se agregó una mezcla de F2 ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$ como una mezcla E/Z, 4.12 g, 18.3 mmol) , (R) - N- (metoxilometil) - N- (1- feniletil) - N- trimetilsililmetilamina (5.61 g, 22.3 mmol) y CH_2Cl_2 (50 mL) . Luego la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se agregó TFA (3.4 mL) por goteo. Después de la adición, la reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante la noche. Luego la mezcla de reacción fue concentrada al vacío y particionada entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y CH_2Cl_2. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Analogix; EtOAc/hexano; 0- 50%) para proporcionar F3 ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$) como un aceite incoloro (5.67g, 84%) .

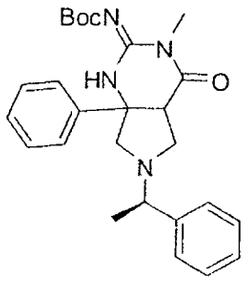
Método F, Paso 3



A un matraz de fondo redondo se agregó **F3** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$, 5.67g, 15.4 mmol) , MeOH (200 mL) , y $NiCl_2$- $6H_20$ (7.32 g, 30.8 mmol) . A la mezcla agitada enfriada a 0°C se agregó $NaBH_4$ (2.33 g, 61.6 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 35 minutos, y se agregó $NiCl_2*6H_2O$ (3.66g) y $NaBH_4$ (1.67 g) adicionales. La mezcla de reacción fue agitada durante 20 minutos, vertida en H_2O fría (100 mL) y filtrada a través de Celite. La almohadilla de filtro fue lavada con CH_2Cl_2. La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (3x100 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y

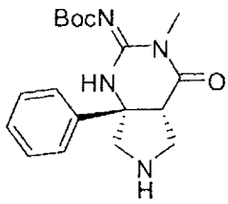
concentradas para proporcionar **F4** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$, 3.67 g) el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Método F, Paso 4



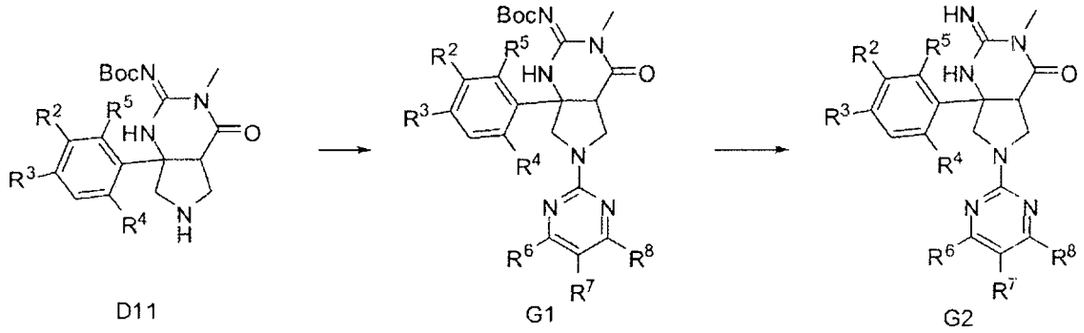
A un matraz de fondo redondo se agregó **F4** crudo ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$, 3.67 g) , N-Boc- N'- metiltiourea (2.27 g, 11.9 mmol) , EDCl (3.11 g, 16.2 mmol) , DIEA (5.6 mL, 32.4 mmol) y DMF (50 mL) . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días aproximadamente y vertió en agua fría (100 mL) . La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (3x100 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y evaporadas. El residuo fue separado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Analogix, EtOAc/Hexano=0- 20%) para proporcionar **F5** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$, 440 mg, 0.98 mmol, 6.4% para dos pasos) .

Método F, Paso 5

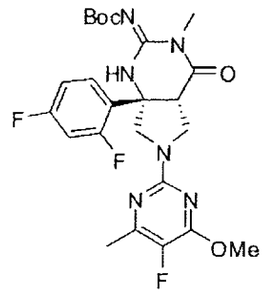


Siguiendo un método similar al Método E, Paso 7, se obtuvo el compuesto **D11** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$) a partir del compuesto **F5** ($R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$) .

Método G

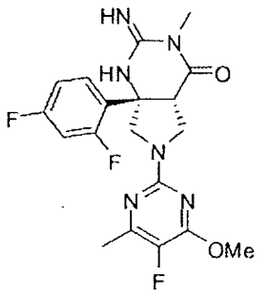


Método G, Paso 1



A un matraz secado por llama y purgado con N_2 se agregó **A3** (R^6 = OMe, R^7 = F, R^8 = Me; 765 mg, 4.33 mmol) , 2'- (di- tert- butilfosfino) - N,N- dimetilbifenil- 2- amina (63 mg, 0.18 mmol) , $Pd(OAc)_2$ (37 mg, 0.167 mmol) y tert- butóxido de sodio (705 mg, 7.33 mmol) en una porción. Luego se agregó una solución de **D11** ($R^2 = R^4$ = H, $R^3 = R^5$ = F; preparada a partir de **E7,** enantiomero B (Método E) ; 1.27 g, 3.33 mmol) en tolueno anhídro (10 mL) . La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un baño de aceite con agitación durante 30 min, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con CH_2Cl_2 (100 mL) y acidificada con ácido cítrico acuoso al 5%. La capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (50 mL) . Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, secadas ($MgSO_4$) , filtradas y concentradas. La mezcla cruda fue purificada mediante cromatografía de gel de sílice (hexano, luego 0- 15% EtOAc/hexano) para proporcionar el producto **G1** ($R^2 = R^4$ = H, $R^3 = R^5$ = F, R^6 = OMe, R^7 = F, R^8 = Me 1.30 g, 75%) .

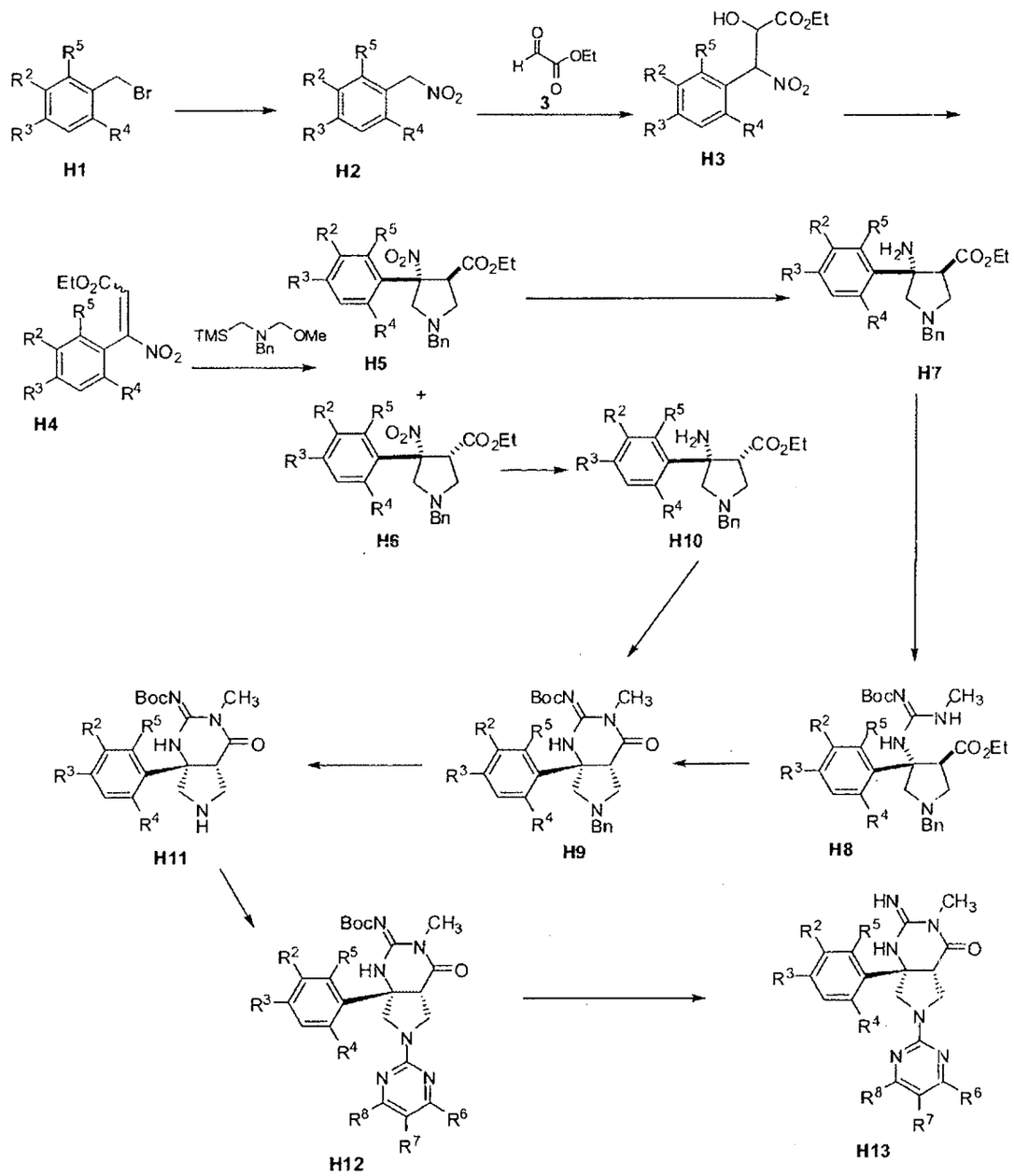
Método G, Paso 2:



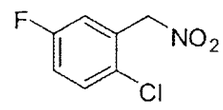
Ejemplo 1

Una mezcla de **G1** ($R^2 = R^4 = H$, $R^3 = R^5 = F$, $R^6 = OMe$, $R^7 = F$ y $R^8 = Me$, 634 mg) y 20% TFA/CH_2Cl_2 (10 mL,) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentró al vacío. El residuo concentrado fue purificado mediante gradiente de HPLC (columna C18, $MeCN/H_2O$ (con 0.1% HCOOH) a partir de 10- 90%, 35 mL/min) para proporcionar **G2** ($R^2 = R^4 = H$, $R^3 = R^5 = F$, $R^6 = OMe$, $R^7 = F$, $R^8 = Me$; **Ejemplo 1,** 566 mg, rendimiento del 78%) como la sal de formato. ^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.35 (m, 1H) , 6.92 (m, 2H) , 4.50 (d, 1H, J=12.4 Hz) , 4.28 (t, 1H, J=10.4 Hz) , 4.02 (m, 2H) , 3.96 (s, 3H) , 3.81 (t, 1H, J=10.8 Hz) , 5 3.34 (s, 3H) , 8 2.29 (d, 3H, J=2.8 Hz) . MS *m/e* 421.12 (M^+) .

Método H

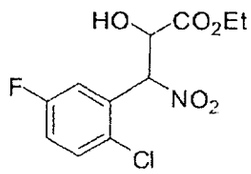


Método H, Paso 1



Una solución de H1 (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 29.9 g, 134 mmol) en éter dietílico (55 mL) se agregó por goteo vía un embudo de adición a una pasta aguada agitada de nitrito de plata (35.0 g, 227 mmol) en éter dietílico (130 mL) a 0 °C. Después de terminar la adición, la mezcla se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 1 h, y luego a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, 0- 15% EtOAc/heptano) para proporcionar H2 (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 19.5 g, 77%) como un aceite incoloro: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6 7.46 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H) , 7.21- 7.11 (m, 2H) , 5.57 (s, 2H) .

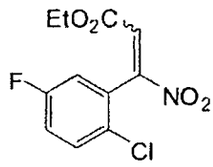
Método H, Paso 2



A una solución de glioxalato de etilo (50% en tolueno, 40 mL, 202 mmol) y H2 (R^2=F, R^4=CI, R^3=R^5=H; 19.2 g, 101 mmol) se agregó Amberlyst A- 21 (15 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y luego a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, 0- 50% EtOAc/heptano) para proporcionar H3 (R^2=F, R^4=CI, R^3=R^5=H; 24.4 g, 83%, 5:3 mezcla de isómeros) como un aceite incoloro.
Isómero mayor: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58- 7.39 (m, 2H) , 7.17- 7.11 (m, 1H) , 6.42 (d, J = 3.0 Hz, 1H) , 4.68 (dd, J = 5.3, 3.2 Hz, 1H) , 4.40- 4.21 (m, 2H) , 3.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H) , 1.33- 1.21 (m, 3H) .

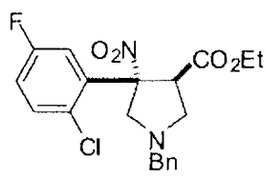
Isómero menor: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58- 7.39 (m, 2H) , 7.17- 7.11 (m, 1H) , 6.37 (d, J = 3.7 Hz, 1H) , 5.29 (t, J = 4.3 Hz, 1H) , 4.40- 4.21 (m, 2H) , 3.35 (d, J = 4.4 Hz, 1H) , 1.33- 1.21 (m, 3H) .

Método H, Paso 3

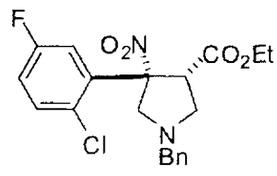


Se agregó trifluorocloruro de metanosulfonilo (7.81 g, 68.2 mmol) a una solución de **H3** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 18.0 g, 61.7 mmol) en cloruro de metileno (140 mL) a - 5 °C, seguido por adición por goteo de una solución de trietilamina (26.0 mL, 187 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) durante 30 min. La mezcla se agitó a - 5 °C durante 1 h y se vertió lentamente en agua helada (400 mL) y luego se extrajo con cloruro de metileno (250 mL) . La capa orgánica fue lavada con 1 N ácido clorhídrico (2 x 200 mL) y salmuera (200 mL) , secada (Na_2SO_4) , filtrada, y concentrada para proporcionar **H4** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 12.9 g, 76%) como un aceite amarillo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48- 7.43 (m, 2H) , 7.19 (ddd, *J* = 16.6, 7.8, 3.0 Hz, 1H) , 7.07 (dd, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H) , 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H) , 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) .

Método H, Paso 4



H5



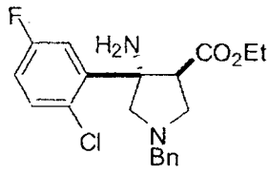
H6

N- bencil- 1- metoxi- *N*- [(trimetilsilil) metil]metanamina (- 80%, 16.0 g, 54.0 mmol) se agregó a una solución de **H4** (R^2=F, R^4=CI, R^3=R^5=H; 12.0 g, 43.9 mmol) en THF (90 mL) a 0 °C seguido por adición por goteo de una solución de TFA (0.90 mL, 12.1 mmol) en THF (10 mL) durante 15 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y luego a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo, se agregó bicarbonato de sodio saturado (200 mL) y la mezcla fue extraída con EtOAc (200 mL) . La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) , filtrada, y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, 0- 30% EtOAc/heptano) para proporcionar **H5** (R^2=F, R^4=CI, R^3=R^5=H; sólido amarillo, 6.25 g, 36%) y **H6** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; aceite amarillo, 5.62 g, 32 %) .

H5: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35- 7.17 (m, 6H) , 7.15 (dd, *J* = 9.5, 2.9 Hz, 1H) , 7.04 (ddd, *J* = 16.0, 7.2, 2.9 Hz, 1H) , 4.91 (ddd, J = 13.6, 4.9, 1.4 Hz, 1H) , 3.86 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H) , 2.81- 3.78 (m, 3H) , 3.66 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H) , 3.55 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H) , 2.74 (dd, *J* = 9.3, 4.9 Hz, 1H) , 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) .

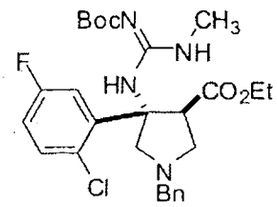
H6: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 5 7.70 (dd, J = 10.1, 2.8 Hz, 1H) , 7.40- 7.20 (m, 6H) , 7.07 (ddd, *J* = 16.0, 7.2, 2.9 Hz, 1H) , 4.26- 4.12 (m, 3H) , 4.01 (dd, J = 10.9, 6.8 Hz, 1H) , 3.91 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H) , 3.85 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H) , 3.59 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H) , 3.34- 3.20 (m, 2H) , 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) .

Método H, Paso 5



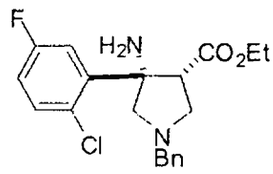
Una solución de **H5** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 3.40 g, 8.30 mmol) en 1,4- dioxano (3 mL) y etanol (60 mL) fue sometida a condiciones de hidrogenación (H_2, 40 psi) sobre nickel Raney nickel (pasta aguada en H_2O, lavado con etanol antes de utilizar, 2.0 g) durante 2.5 h. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna [sílice, 3- 95% EtOAc (con 1% Et_3N) /heptano] para proporcionar **H7** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 2.70 g, 87%) como un aceite incoloro: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40- 7.24 (m, 6H) , 6.94- 6.85 (m, 2H) , 3.90- 3.76 (m, 4H) , 3.72 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H) , 3.50 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H) , 3.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) , 3.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) , 2.67- 2.60 (m, 3H) , 0.92 (t, *J* =7.1 Hz, 3H) .

Método H, Paso 6



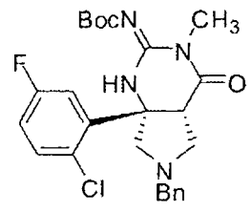
A una solución de **H7** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 3.15 g, 8.36 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (4.4 mL, 25.2 mmol) en DMF (70 mL) se agregó N- Boc- N'- metiltiourea (3.20 g, 16.8 mmol) , seguido por hidrocloruro de 1- (3- dimetilaminopropil) - 3- etilcarbodiimida (4.80 g, 25.0 mmol) . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (300 mL) y lavada con solución acuosa de LiCl al 5% (3 x 200 mL) . La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, 0- 50% EtOAc/heptano) para proporcionar **H8** (R^2=F, R^4=CI, R^3=R^5=H; 4.00 g, 90%) como un sólido blanco: ESI MS *m/z* 533 $[M + H]^+$.

Método H, Paso 7



A una solución de **H6** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 5.28 g, 13.0 mmol) en isopropanol (120 mL) a 0 °C se agregó 2N ácido clorhídrico (70 mL) seguido por polvo de zinc (14.0 g, 214 mmol) en porciones pequeñas y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción fue apagada mediante adición lenta de bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL) y EtOAc (300 mL) . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego la capa orgánica fue separada y lavada con salmuera (200 mL) , secada ($MgSO_4$) , filtrada, y concentrada para proporcionar **H10** (R^2=F, R^4=CI, R^3=R^5=H; 3.70 g) como un aceite amarillo claro, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional: ESI MS *m/z* 377 $[M + H]^+$.

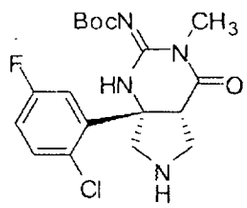
Método H, Paso 8



A una solución de compuesto **H8** (R^2=F, R^4=CI, R^3=R^5=H; 4.00 g, 7.50 mmol) en THF (120 mL) a 0 °C se agregó tert- butóxido de potasio (1.60 g, 14.3 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Después de este tiempo, se agregó salmuera (200 mL) y la mezcla fue extraída con EtOAc (3 * 200 mL) . La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) , filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, 0- 50% EtOAc/heptano) para proporcionar el producto como una mezcla racémica (2.40 g, 66%) . La separación quiral sobre una columna preparativa Chiralpak AD (eluente: 99:1 heptano/isopropanol con 0.1% dietilamina) proporcionó el enantiomero de producto **H9** (R^2=F, R^4=CI, R^3=R^5=H; 0.930 g, 25%) como un sólido blanco: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.54 (s, 1H) , 7.38 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 1H) , 7.34- 7.28 (m, 5H) , 7.06- 6.96 (m, 2H) , 3.84- 3.71 (m, 3H) , 3.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H) , 3.38 (t, J = 8.7 Hz, 1H) , 3.30 (s, 3H) , 3.25 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H) , 2.98 (t, J = 8.7 Hz, 1H) , 1.52 (s, 9H) .

Alternativamente, el producto racémico **H9** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 1.20 g, 26%) fue preparado comenzando desde **H10,** utilizando el mismo procedimiento descritos en el método H, Paso 6.

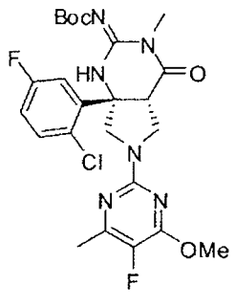
Método H, Paso 9



A una mezcla de enantiomero **H9** (R^2=F, R^4=CI, R^3=R^5=H; 1.41 g, 2.90 mmol) a partir del Paso 8 y carbonato de potasio (2.00 g, 14.5 mmol) en 1,2- dicloroetano (60 mL) a 0 °C se agregó cloroformato de 1- cloroetilo (2.60 mL, 23.9 mmol) . La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a reflujo durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla fue concentrada hasta sequedad y el residuo fue disuelto en metanol (50 mL) . Se agregó bencilamina (2.60 mL, 23.8 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 35 min. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna [sílice, 0- 30% (80:18:2 CH_2CI_2/MeOH/NH_4OH) /CH_2Cl_2] para proporcionar **H11** (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H; 0.395 g, 34%) como un sólido blanco: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ

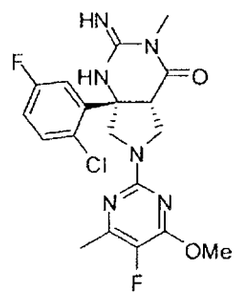
10.57 (s, 1H) , 7.41 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H) , 7.09- 6.97 (m, 2H) , 3.87- 3.66 (m, 3H) , 3.55 (d, J = 12.7 Hz, 1H) , 3.34- 3.27 (m, 4H) , 2.22 (brs, 1H) , 1.53 (s, 9H) .

Método H, Paso 10



A una solución de **H11** (R^2=F, R^4=CI, R^3=R^5=H; 0.390 g, 0.980 mmol) en tolueno (10 mL) previamente purgada con nitrógeno, se agregó **A3** (R^6 = MeO, R^7 = F y R^8 = Me; 0.230 g, 1.30 mmol) , 2'- (di- tert- butilfosfino) - N,N- dimetilbifenil- 2- amina (O.020 g, 0.113 mmol) , tert- butóxido de sodio (O.250 g, 2.60 mmol) , y aceato de paladio(II) (O.033 g, 0.050 mmol) . La mezcla se agitó a 100 °C durante 40 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y particionada entre agua (30 mL) y cloruro de metileno (60 mL) . La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$) , filtrada, y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna (sílice, 0- 50% EtOAc/heptano) para proporcionar **H12** (R^2=F, R^4=CI, R^3=R^5=H, R^6 = MeO, R^7 = F y R^8 = Me; 0.226 g, 43%) como un sólido blancuzco: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 5 10.70 (s, 1H) , 7.44 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H) , 7.08- 7.02 (m, 2H) , 4.53 (d, J = 12.5 Hz, 1H) , 4.29 (dd, J = 10.5, 8.8 Hz, 1H) , 4.13- 4.02 (m, 2H) , 3.97 (s, 3H) , 3.78 (t, J = 10.0 Hz, 1H) , 3.29 (s, 3H) , 2.30 (d, J = 2.8 Hz, 3H) , 1.51 (d, 9H) .

Método H, Paso 11



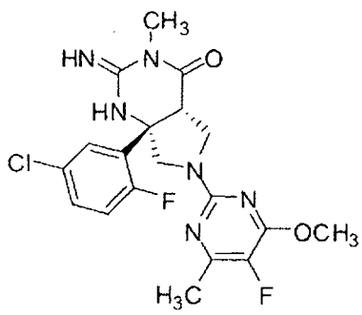
205

Ejemplo 2

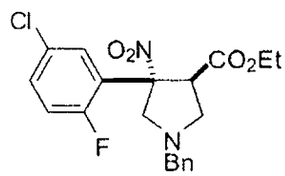
Se agregó ácido trifluoroacético (8 mL) a una solución de H12 (R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H, R^6 = MeO, R^7 = F y R^8 = Me 0.200 g, 0.372 mmol) en cloruro de metileno (8 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Después de este tiempo, la mezcla fue concentrada hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante columna de HPLC preparativa (Waters Symmetry C18 7 μm (19 x 300 mm) ; gradiente 10% MeCN/H_2O conteniendo 0.025% HCl - 100% MeCN) y luego fue liofilizado a partir de agua/acetonitrilo para proporcionar H13 **(Ejemplo 2,** R^2=F, R^4=Cl, R^3=R^5=H, R^6 = MeO, R^7 = F y R^8 = Me; 0.145 g, 83%) como un sólido blanco: $[a]^{25}_D$ = - 71.2° (c 0.480, MeOH) ; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (s, 1H) , 9.13 (br s, 2H) , 7.67 (s, 1H) , 7.39 (s, 1H) , 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H) , 4.48- 4.42 (m, 2H) , 4.05- 3.94 (m, 6H) , 3.18 (s, 3H) , 2.26 (s, 3H) ; ESI MS *m/z* 437 [M + H]+.

Método I

Preparación de



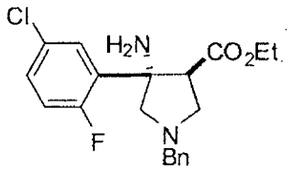
Método I, Paso 1



El compuesto **H5** (R^2=Cl, R^4=F, R^3=R^5=H) fue preparado esencialmente mediante el mismo procedimiento descrito en el Método H, Pasos 1- 4.

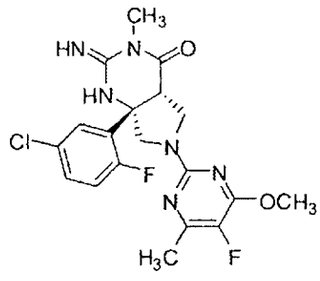
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35- 7.26 (m, 7H) , 7.03- 6.98 (m, 1H) , 4.72- 4.69 (m, 1H) , 3.96- 3.80 (m, 5H) , 3.57- 3.45 (m, 2H) , 2.81- 2.77 (m, 1H) , 1.00- O.90 (m, 3H) .

Método I, Paso 2



A una solución de **H5** (R^2=Cl, R^4=F, R^3=R^5=H; 4.13 g, 10.2 mmol) en etanol (300 mL) se agregó ácido clorhídrico concentrado (8.5 mL) y polvo de hierro (5.70 g) . La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y luego filtrada a través de una almohadilla de Celite. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. Al residuo se agregó EtOAc (250 mL) y solución acuosa 1 N NaOH (600 mL) y la mezcla fue filtrada a través de una segunda almohadilla de Celite. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 500 mL) . Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4) , filtrados, y concentrados bajo presión reducida para obtener **H7** (R^2=Cl, R^4=F, R^3=R^5=H, 3.48 g, 91 %) como un aceite amarillo: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41- 7.29 (m, 5H) , 7.20- 7.16 (m, 2H) , 6.99- 6.93 (m, 1H) , 3.83 (d, J = 5.7 Hz, 2H) , 3.80- 3.71 (m, 2H) , 3.47- 3.35 **(m,** 2H) , 3.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H) , 3.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H) , 2.74 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H) , 2.33 (br s, 2H) , 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; ESI MS *m/z* 377 $[M + H]^+$.

Método I, Paso 3

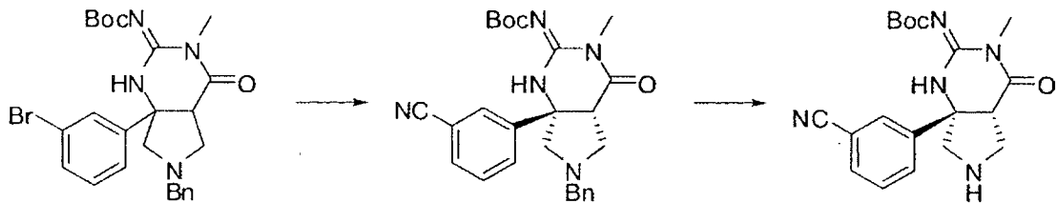


Ejemplo 3

El compuesto **H7** (R^2=Cl, R^4=F, R^3=R^5=H) fue convertido en **H12** racémico (R^2=Cl, R^4=F, R^3=R^5=H, R^6 = MeO, R^7 = F y R^8 = Me) esencialmente mediante los procedimientos descritos en el Método H, Pasos 6, 8, 9 y 10. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 (br s, 1H) , 7.37- 7.32 (m, 1H) , 7.23 (dd, J = **6.6,** 2.4 Hz, 1H) , 7.14- 7.07 (m, 1H) , 4.354.26 (m, 2H) , 3.99 (s, 3H) , 3.96- 3.94 (m, 2H) , 3.77 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H) , 3.30 (s, 3H) , 2.29 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H) , 1.52 (s, 9H) . La separación quiral (Chiralpak AD, 90:10 heptano/isopropanol) de **H12** (R^2=Cl, R^4=F, R^3=R^5=H, R^6 = MeO, R^7 = F y R^8 = Me) fue seguida por desprotección según el Método H, Paso 11 para proporcionar **H13 (Ejemplo 3,** R^2=Cl, R^4=F, R^3=R^5=H, R^6 = MeO, R^7 = F y R^8 = Me) .

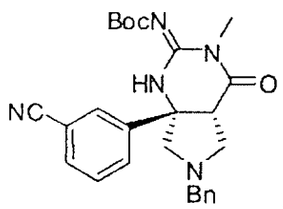
$[a]^{23}_D$ = - 61.3° (c, 0.400, metanol) ; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H) , 8.91 (br s, 2H) , 7.61- 7.58 (m, 1H) , 7.44- 7.37 (m, 2H) , 4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H) , 4.26- 3.85 (m, 1H) , 4.16- 3.85 (m, 6H) , 3.18 (s, 3H) , 2.26 (s, 3H) ; ESI MS *m/z* 437 [M + H] .

Método J



J1 J2 J3

Método J, Paso 1

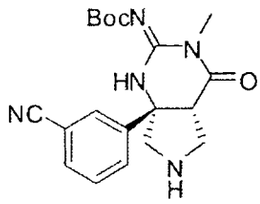


nero B

Se agregó DMA (25 mL) a una mezcla de **J1** (obtenida utilizando métodos similares al Método E, Pasos 1 - 6; 2.96 g, 5.76 mmol) , $PdCl_2$dppf (817 mg, 1.00 mmol) , polvo de zinc (300 mg, 4.61 mmol) y cianuro de zinc (541 mg, 4.61 mmol) , seguido por tres ciclos de vacío/nitrógeno para degasificar. El recipiente de reacción se agitó durante 2.5 horas a 85 °C,

luego se enfrió a temperatura ambiente y filtró. El filtrado fue diluido con EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado, y la capa orgánica fue lavada con agua (1 x) y salmuera (1x) , secada sobre $MgSO_4$ y concentrada bajo presión reducida. El aceite resultante fue sometido a cromatografía de gel de sílice (120 g SiO_2, 254 nm detección, 0- >25% EtOAc/hexanos) para proporcionar **J2** racémico como una espuma blanca (1.35 g, 2.94 mmol, 51%) . **J2** se sometió a HPLC quiral (columna Chiracel AD; 5 cm ID x 50 cm, 75 mL/min 5% IPA/hexanos (isocrático) , monitoreada a 220 nm y 254 nm) para proporcionar el enantiomero A (t_R = 17.4 min) y el enantiomero deseado B (t_R = 23.7 min) .

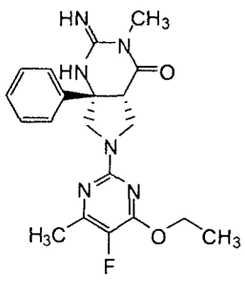
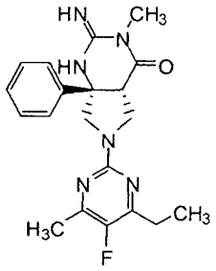
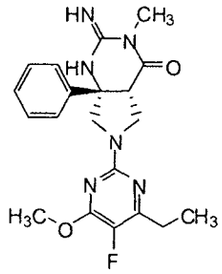
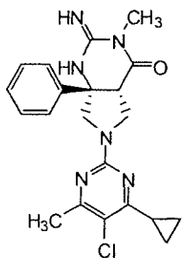
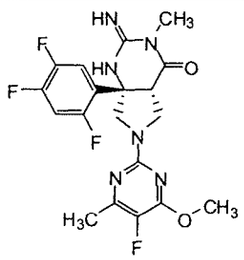
Método J, Paso 2

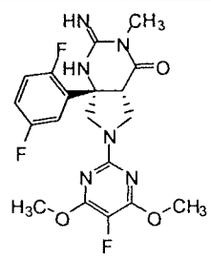
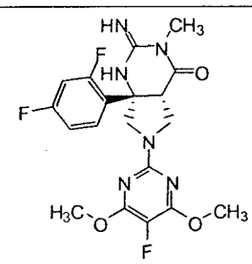
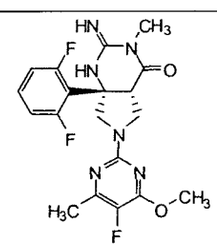
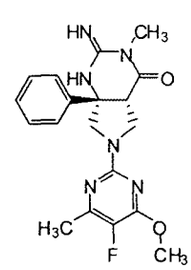
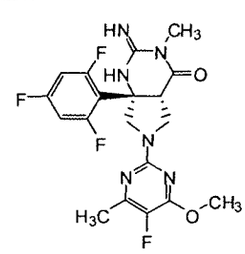
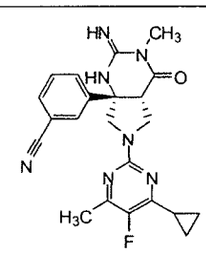


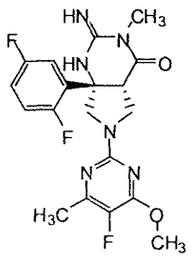
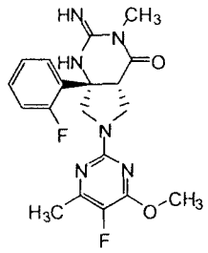
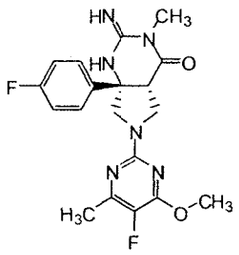
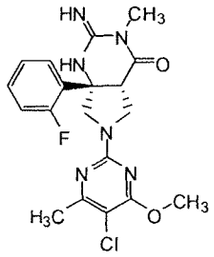
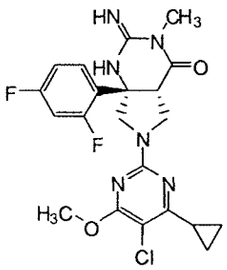
El producto del Paso 1, **J2** (enantiomero B) fue convertido en **J3** esencialmente mediante el procedimiento descrito en el Método H, Paso 9.

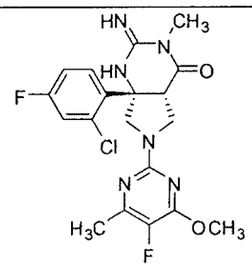
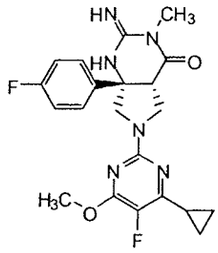
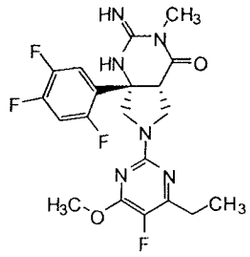
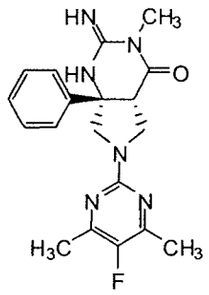
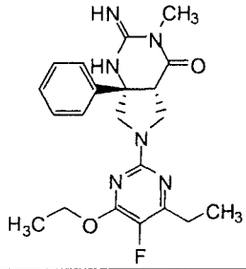
Los siguientes compuestos fueron sintetizados utilizando los intermedios apropiados y esencialmente los procedimientos descritos en los Métodos A- J y Ejemplos 1- 3. Todos los compuestos son enantiomeros simples racémicos de configuración absoluta mostrada, a menos que se indique lo contrario.

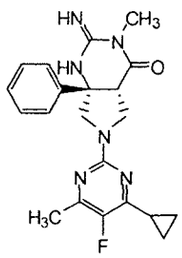
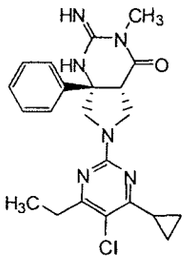
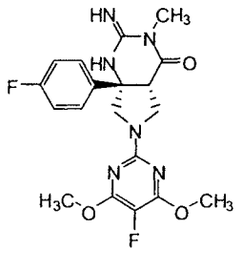
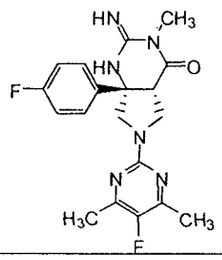
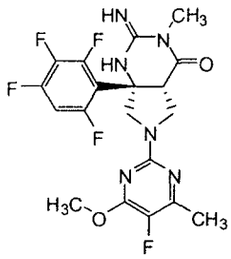
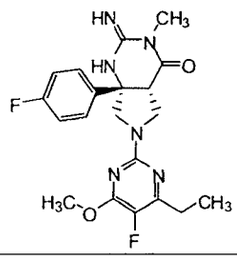
Ejemplo	Estructura	Masa

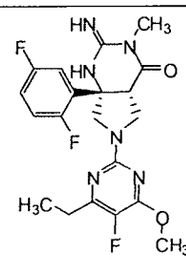
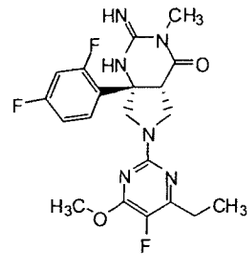
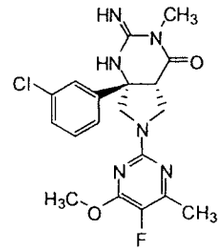
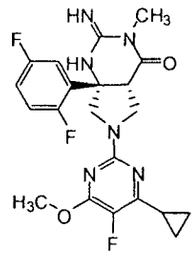
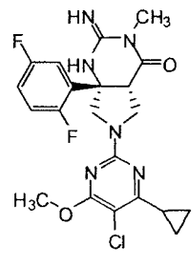
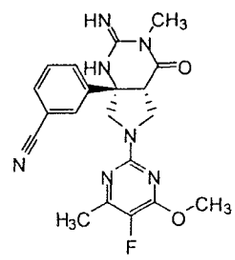
4 Racémico		399.22
5 Racémico		383.22
6 Racémico		399.22
7 Racémico		411.23
8		439.24

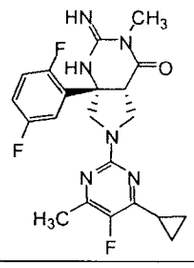
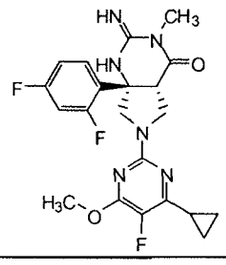
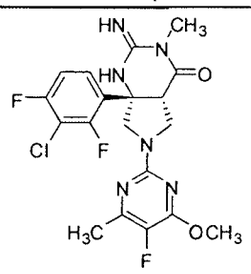
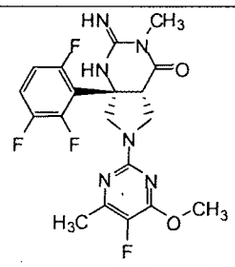
9		437.24
10		437.24
11		421.23
12		385.21
13		439.24
14		420.2

15		421.23
16		403.22
17		403.22
18		419.23
19		463.3

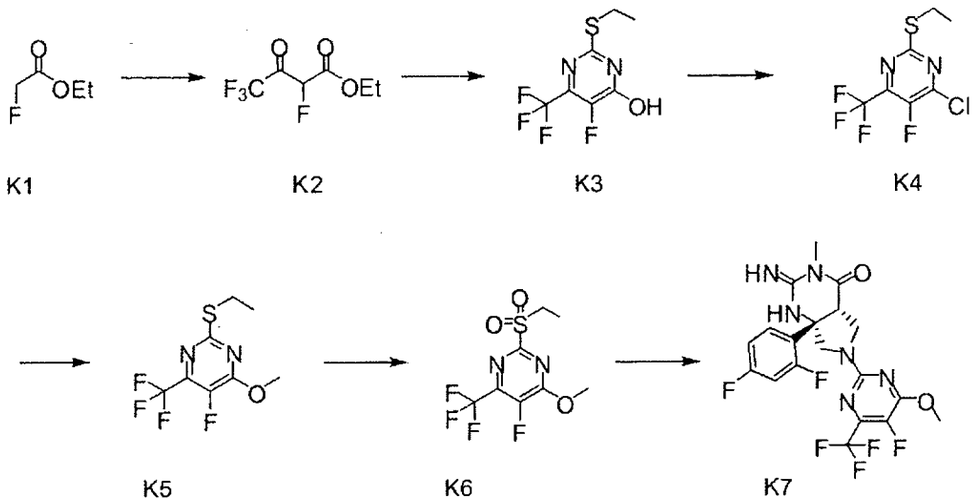
20		437
21		429.2
22		453.2
23 Racémico		369.2
24 Racémico		413.23

25 Racémico		395.22
26 Racémico		425.23
27		419.23
28		387.21
29		457.25
30		417.23

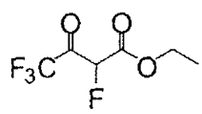
31		435.24
32		435.24
33		419.23
34		447.2
35		463.3
36		410.2

37		431.2
38		447.2
39 Racémico		439.24
40		439.24
41		

Método K

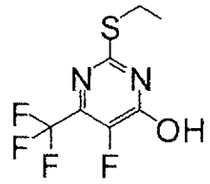


Método K, Paso 1



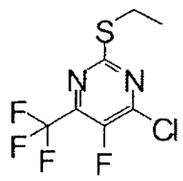
A un matraz de tres cuellos de fondo redondo equipado con un condensador y un embudo de adición se agregó trifluoroacetato de etilo (26.79 g, 189 mmol) , THF anhídro (50 mL) y 60% NaH/aceite mineral (3.77 g, 94.3 mmol) . La mezcla de reacción agitada se calentó a 50 °C, luego se agregó fluoroacetato de etilo **K1** (10.00 g, 94.3 mmol) por goteo durante 1.5 hora vía el embudo de adición. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y vertió en hielo (~50 g) / H_2SO_4 concentrado (~5 mL) . La capa acuosa fue extraída con Et_2O (3x100 mL) . Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera y secadas sobre Na_2SO4, filtradas y evaporadas. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de sílice (Analogix; EtOAc/Hexano, 0- 35%) para proporcionar **K2** (16.7g, 87%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (CDCb) δ 5.06 (1H, d, J=47.6 Hz) , 4.40 (2H, q, J=7.2 Hz) , 1.39 (3H, t, J=7.2 Hz) .

Método K, Paso 2



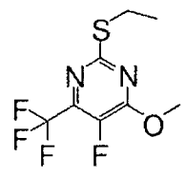
A un matraz de fondo redondo se agregó **K2** (5.00 g, 24.7 mmol) , hidrobromuro de S-etilisotiourea (4.60 g, 24.9 mmol) y 25% NaOMe/MeOH (5.35 g, 24.9 mmol) . La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en agua fría y se extraída con CH_2Cl_2 (3x50 mL) . Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO4, filtradas y evaporadas. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna de sílice (Analogix; MeOH/CH_2Cl_2 0- 5%) para proporcionar **K3** (2.02 g, 30%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 5 3.20 (2H, q, J=7.2 Hz) , 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz) . MS, m/e, 243.24 (Obs.) .

Método K, Paso 3



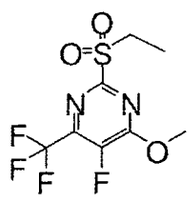
A un matraz de fondo redondo se agregó **K3** (3.00 g, 12.4 mmol) y $POCl_3$ (25 mL) . La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en hielo y luego llevada a pH~8 con $NaHCO_3$ saturado. La capa acuosa fue extraída con Et_2O (3x100 mL) . Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y evaporadas. Luego, el residuo fue luego purificado mediante cromatografía en columna de sílice (Analogix; EtOAc/hexano; 0- 30%) para proporcionar **K4** (2.02 g, 63%) como una película clara. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.16 (2H, q, J=7.2 Hz) , 1.41 (3H, t, J=7.2 Hz) .

Método K, Paso 4



A un matraz de fondo redondo se agregó **K4** (1.03 g, 3.52 mmol) y THF anhídro (5 mL) . La solución fue enfriada a 0 °C con agitación bajo N_2, y se agregó 25% NaOMe/MeOH (856 mg, 3.96 mmol) . Luego la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. Se cargó 25% NaOMe/MeOH adicional (152 mg, 0.704 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más y se cargo directamente sobre una columna de gel de sílice flash. La elución con EtOAc/hexano (O- 5%) proporcionó **K5** (900 mg, 99%) como una película clara. ^{1}H NMR ($CDCI_3$) δ 4.10 (3H, s) , 3.15 (2H, q, J=7.2 Hz) , 1.40 (3H, t, J=7.2 Hz) .

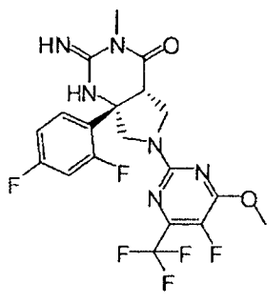
Método K, Paso 5



A un matraz de fondo redondo se agregó **K5** (900 mg, 3.51 mmol) y CH_2Cl_2 anhídro (20 mL) . La solución fue enfriada a 0 °C con agitación, y se agregó mCPBA (~77% pureza, 1.80g, 8.03 mmol) en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 1 hora más. Después de evaporar la mayoría del CH_2Cl_2, el residuo fue cargado sobre una columna de gel de sílice y purificado (Analogix; EtOAc/Hexano 0- 100%) para proporcionar **K6** (385 mg, 38%) como un sólido parcial blanco. ^{1}H NMR (CDCb) δ 4.29 (3H, s) , 3.61 (2H, q, J=7.2 Hz) , 1.49 (3H, t, J=7.2 Hz) . MS, m/e, 289.15 (Obs.)

.

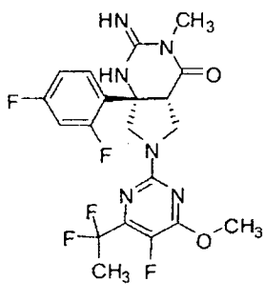
Método K, Paso 6



Ejemplo 41

A un matraz de fondo redondo se agregó **D11** ($R^2 = R^4 = H$, $R^3 = R^5 = F$) (200 mg, 0.526 mmol) , **K6** (227 mg, 0.788 mmol) , iPr_2NEt (O.26 mL, 1.49 mmol) y DMSO (1.5 mL) . La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía en columna de gel de sílice (Analogix; EtOAc/Hexano, 0- 100%) para proporcionar el derivado Boc- protegido de **K7,** el cual fue tratado con 20% TFA/ CH_2CI_2] (5 mL) durante 2 horas a temperatura ambiente. El residuo concentrado fue purificado mediante TLC preparativa [5% (7N NH_3/MeOH) /CH_2CI_2], y el producto fue tratado con 2N HCl/Et_2O (2 mL) para proporcionar **K7 (Ejemplo 41)** como la sal de HCl (5.5 mg, 2.0%) como una película clara. ^{1}H NMR **($CDCI_3$)** δ 7.39 (1H, m) , 7.08 (m, 2H) , 4.38 (1H, m) , 4.05- 3.70 (7H, m) , 3.23 (3H, m) . MS, m/e, 475.3.

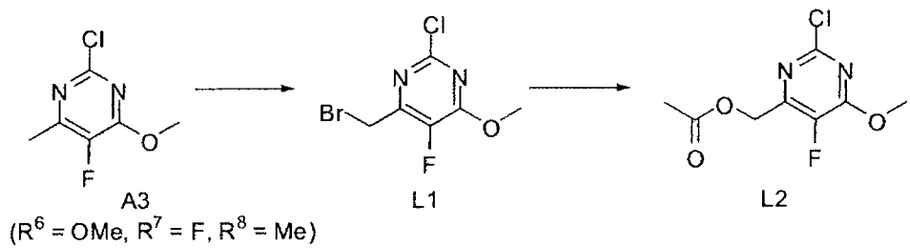
El siguiente compuesto **(Ejemplo 42)** fue sintetizado utilizando un método similar al método K.



Masa obs. 471.26

) 42

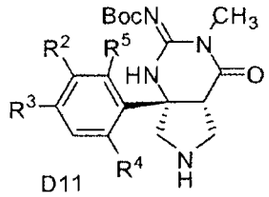
Método L



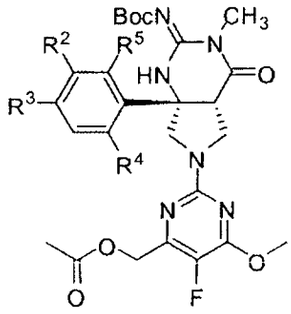
A3 (R^6 = OMe, R^7 = F, R^8 = Me)

L1

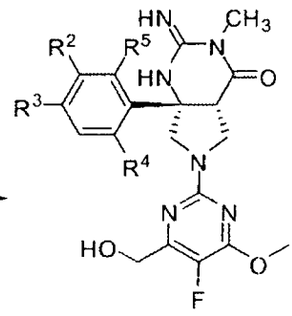
L2



D11

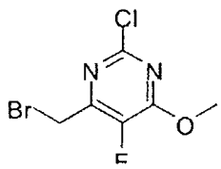


L3



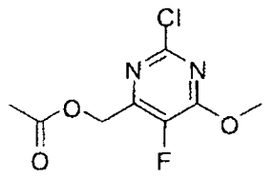
L4

Método L, Paso 1



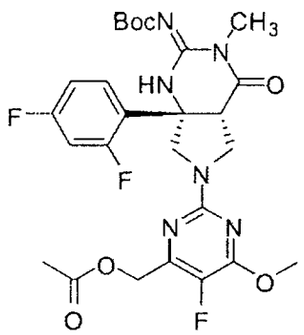
A un matraz de fondo redondo se agregó **A3** (R^6 = OMe, R^7 = F, R^8 = Me; 10.0 g, 56.6 mmol) , AIBN (1.0 g, 6.1 mmol) , NBS (30.0 g, 168.6 mmol) y CCl_4 (120 mL) . La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos días. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se vertió en agua fría, luego se extrajo con CH_2Cl_2 (3x200 mL) . Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) , filtradas y concentradas al vacío para proporcionar el producto crudo (10.6 g) el cual contenía una mezcla 1:3 aproximadamente **L1 :** A3 (R^6 = OMe, R^7 = F, R^8 = Me) mediante espectroscopia ^{1}H NMR.

Método L, Paso 2



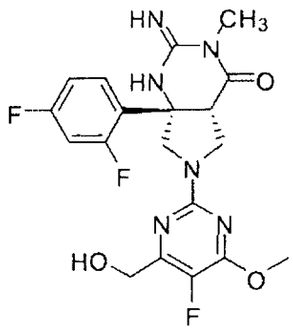
El producto crudo del Método L, Paso 1 fue disuelto en MeCN anhídro (20 mL) y se agregó NaOAc (1.50g, 18.3 mmol) . La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se vertió en agua fría y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100 mL) . Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) , filtradas y concentradas. El residuo fue purificado mediante cromatografía flash de gel de sílice (EtOAc/hexanos; 0- 10%) para proporcionar **L2** como un aceite claro (2.20g, 9.38 mmol, 16.6% de rendimiento total desde **A3. L2** ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.15 (d, J=2.0 Hz, 2H) , 4.10 (s, 3H) , 2.15 (s, 3H) . MS, m/e, 235 $(M+H)^+$.

Método L, Paso 3



Esencialmente mediante el procedimiento del Método G, Paso 1, **D11** ($R^2 = R^4 = H$, $R^3 = R^5 = F$; preparada a partir de **E7,** enantiomero B, 1.60g, 4.21 mmol) , se hizo reaccionar con **L2** (1.18g, 5.03 mmol) para proporcionar **L3** ($R^2 = R^4 = H$, $R^3 = R^5 = F$) como un sólido blanco (0.459 g, 0.794 mmol, 19% rendimiento) . ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7.41 (m, 1H) , 7.20 (m, 1H) , 7.08 (m, 1H) , 5.11 (s, 2H) , 4.58 (d, 1H) , 4.25 (m, 2H) , 4.05 (s, 3H) , 4.01 (m, 2H) , 2.11 (s, 3H) . LC- MS m/e 479 $(M+H)^+$.

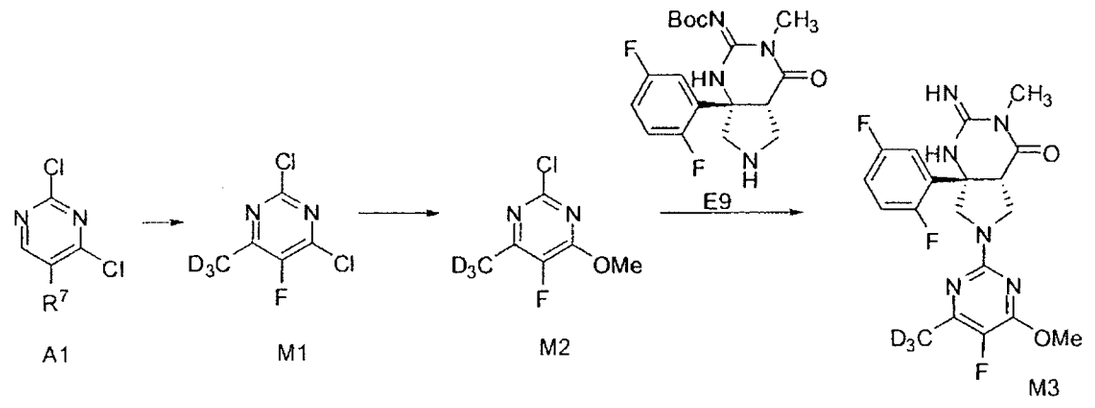
Método L, Paso 4



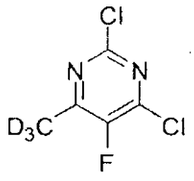
Ejemplo 43

Una mezcla de **L3** ($R^2 = R^4$ =H, $R^3 = R^5$ **=F;** 0.459 g, 0.794 mmol) , K_2C0_3 (O.264 g, 1.91 mmol) y MeOH (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego la mezcla fue vertida en NH_4Cl saturado (50 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 mL) . Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) , filtradas y concentradas. Luego el residuo fue disuelto en 20% TFA/CH_2CI_2 (5 mL) , la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hora, luego concentrada al vacío. El residuo fue purificado mediante HPLC (fase inversa, columna C18, 0.1% HCOOH/H_2O:0.1% HCOOH/CH_3CN=0- 100%) para proporcionar **L4 (Ejemplo 43;** $R^2 = R^4$ =H, $R^3 = R^5$ =F; 0.195 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.34 (m, 1H) , 6.94 (m, 2H) , 4.65 (d, J=1.6 Hz, 2H) , 4.58 (d, 1H) , 4.35 (t, 1H) , 4.09 (t, 1H) 4.00 (m, 4H) , 3.85 (t, 1H) , 3.34 (s, 3H) . LC- MS, m/e, 437 $(M+H)^+$.

Método M

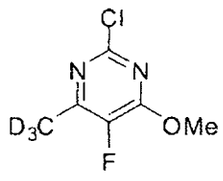


Método M, Paso 1



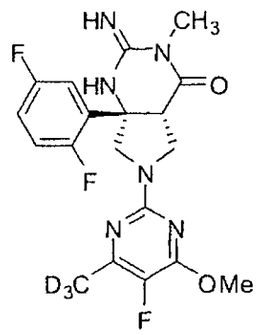
A una solución de CD_3MgI (preparada a partir de CD_3I siguiendo un procedimiento similar a aquel descrito para MeMgBr (*Organic Syntheses*, Coll. Vol. 9, p.649 (1998) ; Vol. 74, p.187, (1997)) ; 45 mmol, 1.5 equiv.) en THF (20 mL) se agregó una solución de **A1** (R^7 = F, 5.0 g, 30 mmol, 1 equiv.) en DME (20 mL) mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 15 °C. La solución resultante se agitó a 15 °C durante 1 hora y luego se enfrió a 0 °C. Una solución de trietilamina (30 mmol, 1 equiv., 4.17 mL) en THF (10 mL) se agregó lentamente a la mezcla de reacción mientras la temperatura interna se mantuvo en ~5 °C, luego se agregó una solución de yodo (30 mmol, 1 equiv.) en THF (10 mL) . La mezcla de reacción fue apagada con agua, calentada a temperatura ambiente, y extraída con acetato de etilo. El extracto orgánico fue concentrado y el producto crudo fue purificado (Columna SiO_2, CH_2Cl_2 / hexanos) para proporcionar **M1** (4.1 g, 74% de rendimiento) .

Método M, Paso 2



A una solución de **M1** (563 mg, 3.11 mmol) en THF (6 mL) se agregó una solución de 25% metóxido de sodio (671 mg) en metanol mientras se enfrió a 0 °C. La solución resultante se calentó levemente a temperatura ambiente durante 1 hr, y luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico fue concentrado y el producto crudo fue purificado (Columna SiO_2, EtOAc / hexanos) proporcionando **M2** en rendimiento cualitativo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ **4.1** (s) .

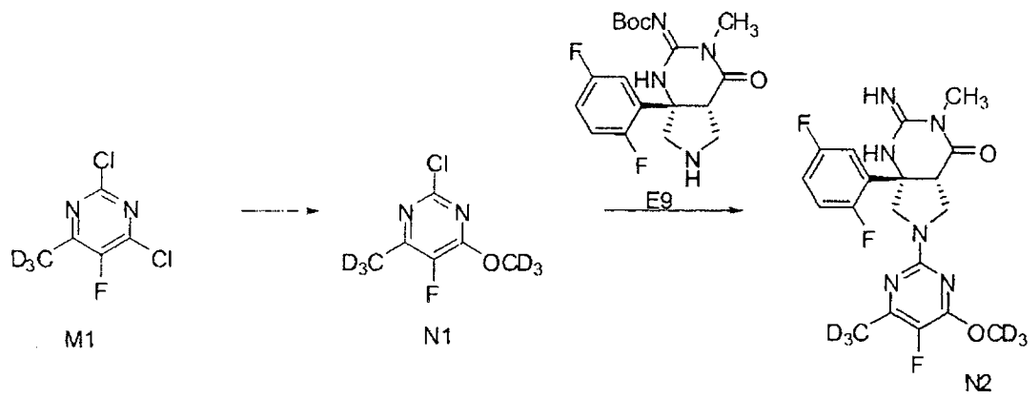
Método M, Paso 3



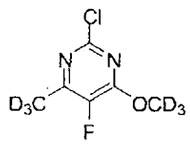
Ejemplo 44

Esencialmente mediante el procedimiento del Método H, Pasos 1 y 2, se acoplaron **E9** (250 mg, 0.65 mmol) y **M2** (138 mg, 1.1 equiv.) y el producto resultante se hizo reaccionar con TFA para proporcionar **M3 (Ejemplo 44)** después de HPLC de fase inversa (columna C18; 0.1 % agua/acetonitrilo) . ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 5 7.2 (m, 3H) , 4.5 (m, 1H) , 4.2 (m, 2H) , 3.95 (m, 5H) .

Método N

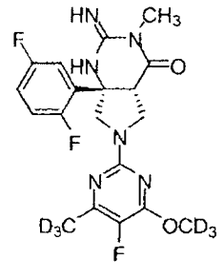


Método N, Paso 1



A una solución de **M1** (563 mg, 3.11 mmol) en THF (6 mL) se agregó una solución de $NaOCD_3$ (671 mg) en THF (preparada mediante la adición de NaH a una solución THF de CD_3OD) mientras se enfrió a 0 °C. La solución resultante se calentó levemente a temperatura ambiente durante 1hr, luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La purificación (columna SiO_2, EtOAc / hexanos) proporcionó **N1** en rendimiento cualitativo.

Método N, Paso 2



Ejemplo 45

Esencialmente mediante el procedimiento del Método H, Pasos 1 y 2, se acoplaron **E9** y **N1** y el producto resultante se hizo reaccionar con TFA para proporcionar **N2 (Ejemplo 45)** . ^1H NMR ($CDCI_3$) δ 7.2 (m, 3H) , 4.5 (m, 1H) , 4.2 (m, 2H) , 3.9 (m, 2H) .

ENSAYOS

El protocolo utilizado para determinar los valores citados está descrito de la siguiente manera:

Ensayo BACE1 HTRF FRET

Reactivos

Na^+-Acetato pH 5.0
Brij-35 al 1%
Glicerol
Sulfóxido de Dimetilo (DMSO)
dominio catalítico de la BACE1 soluble humana recombinante (> 95% de pureza)
Sustrato peptídico mutante sueco APP (QSY7-APP^{SWE}-Eu): QSY7-EISEVNLDAEFC-Europium-amide

Un ensayo FRET homogéneo resuelto en el tiempo fue usado para determinar valores IC_{50} para inhibidores del dominio catalítico de la BACE1 humana soluble. Este ensayo monitoreó el aumento de la fluorescencia de 620 nm que resultó de la escisión de la BACE1 de un sustrato FRET de un péptido mutante APP^{SWE} APPsueco (QSY7-EISEVNLDAEFC-Europium-amide). Este sustrato contenía un radical QSY7 N-terminal el cual servía como represor (*quencher*) del fluoróforo de Europium C-terminal (620 nm Em). Ante la ausencia de actividad enzimática, la fluorescencia de 620 nm era baja en el ensayo y aumentó de manera lineal en el transcurso de tres horas en presencia de la enzima BACE1 desinhibida. La inhibición de la escisión de la BACE1 del sustrato QSY7-APP^{SWE}-Eu por inhibidores fue manifiesta como una supresión de la fluorescencia de 620 nm.

Distintas concentraciones de inhibidores a 3 veces la concentración deseada final en un volumen de 10 ul fueron preincubadas con dominio catalítico BACE1 humana purificada (3nM en 10 ul) por 30 minutos a 30° C en un buffer de reacción que contenía Na-Acetato 20 mM, 10% glicerol, 0.1% Brij-35 y 7.5% DSMO. Las reacciones fueron iniciadas mediante la adición de 10 ul de sustrato QSY7-APP^{SWE}-Eu 600 nM (200 nM final) para rendir un volumen final de reacción de 30 ul en una placa Nunc HTRF de 384 pozos. Las reacciones fueron incubadas a 30°

C por 1.5 horas. Luego se registró la fluorescencia de 620 nm en un lector de placa HTRF Rubystar (BMG Labtechnologies) usando una demora de 50 us seguido por una ventana de tiempo de adquisición de 400 milisegundos. Los valores IC_{50} inhibitorios fueron derivados a partir de un análisis de regresión no-lineal de curvas de concentración-respuesta. Los valores K_i luego fueron calculados a partir de los valores IC_{50} usando la ecuación Cheng-Prusoff usando un valor m previamente determinado de 8uM para el sustrato QSY7-APP^{SWE}-Eu en BACE1.

Determinación de IC50 celular como inhibidor de la BACE usando células HEK293-$APP^{SWE/ION}$

Las células HEK293 fueron obtenidas a partir de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) y transfectadas de manera estable con el ADNc de la proteína precursora del amiloide humano que contenía las mutaciones FAD Swedish (la cual mejora el procesamiento de la β-secretasa) y London (la cual mejora la escisión de Aβ42). Un clon estable de HEK293 con expresión Aβ (HEK293-$APP^{SWE/ION}$) fue identificado y mantenido a 37°C, 5% CO_2 en el medio de crecimiento recomendado por ATCC suplementado con higromicina. La determinación de los valores de IC_{50} del compuesto para la inhibición del procesamiento APP (reducción de niveles Aβ1-40, Aβ1-42 y sAPPβ) en las células HEK293-$APP^{SWE/ION}$ fue realizado mediante el tratamiento de células con distintas concentraciones de compuestos diluidos en medio de crecimiento completo y fresco por cuatro horas a 37° C, 5% CO_2. El Aβ40 ó Aβ42 fueron medidos en 15ul de medio usando un ensayo ELISA con base en mesoescala. Los péptidos Aβ40 y Aβ42 fueron capturados con el anticuerpo monoclonal biotinilado-WO2 específico N-terminal y detectados usando el anticuerpo monoclonal específico C-terminal de Aβ40 rutenilado, G2-10 o el anticuerpo monoclonal específico C-terminal de Aβ42 rutenilado, G2-11 respectivamente. Valores no procesados de electroquimioluminiscencia fueron medidos usando un lector de placas Mesoscale Sector Imager y fueron graficados como función de la concentración de los compuestos. Los valores IC_{50} fueron interpolados a partir de los datos usando un análisis de regresión no lineal (ajuste de respuesta a dosis sigmoide con pendiente variable) a partir de los datos usando el software GraphPad Prism.

Métodos de Tamizaje hERG

IonWorks Quattro

El IonWorks Quattro (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) es un dispositivo de tamizaje para realizar mediciones paralelas de pinza de voltaje. Este dispositivo de pinza de voltaje automatizado de segunda generación fue utilizado en el modo "Pinza de Voltaje de Población" (PPC) en donde corrientes promedio de hasta 64 células fueron registradas dentro de cualquier pozo. Cada pozo Patch Plate tenía 64 agujeros entre 1-2 μm en el fondo sobre los cuales las células podía sentar en una configuración de 8x8.

La solución externa usada para los estudios de IonWorks fue la Dulbecco PBS (Life Technolgies) suplementada con 1.25 mM KCl para proporcionar una concentración final de potasio de 5.4 mM, 1 mg/ml de glucosa y DMSO al 1%. La solución interna contiene (concentraciones en mM): 20 KCl, 130 K-gluconato, 5 HEPES-KOH (pH 7.25), 2 $CaCl_2$, 1 $MgCl_2$ + DMSO al 1%. Se sumó anfotericina en 5 mg en 70 ml cuando estuviera presente (se usó 700 μl de DMSO para disolver la anfotericina antes de su adición). La presencia de DMSO al 1% en todas las soluciones no afectó la estabilidad actual o la variabilidad entre pozos. Las placas de compuestos fueron preparadas a 3X porque el IonWorks produce tres adiciones de 3.5 μl en cada pozo (buffer solo, luego buffer más células, luego el compuesto 3X). Los compuestos fueron añadidos a la placa de compuesto 3X a partir de soluciones concentradas en DMSO al 100% al sumar 2.5 μl de solución concentrada en 250 μl de solución salina libre de DMSO por pozo de placa de compuesto. Las placas fueron luego colocadas sobre un agitador de placas por al menor 20 minutos.

Las células L929 hERG (subclonadas a partir de células obtenidas de S. Taffit, SUNY Syracuse) fueron usadas para el tamizaje con IonWorks Quattro. El día de los experimentos, las células fueron liberadas de los frascos de cultivo usando Tripsina-EDTA. Las células luego fueron peletizadas y resuspendidas en solución salina amortiguada Dulbecco suplementada con 1.25 mM KCl en 1.5 millones de células por ml.

Durante el transcurso de la corrida del IonWorks, el cabezal de manejo de fluidos añadió 3 diferentes alícuotas de 3.5 μl a pozos Patch Plate individuales. La primera adición fue solución salina extracelular. Luego se añadió la suspensión celular. Después de formarse los "sellos", se

obtuvo el acceso eléctrico al interior de la célula mediante la adición de un antibiótico formador de poros, la anfotericina B, a una cámara común por debajo del Patch Plate. Para la evaluación de los efectos de las sustancias de prueba sobre las corrientes hERG, las células fueron pinzadas transitoriamente en bloques de 48 pozos antes de añadir de los artículos de prueba. Las células fueron nuevamente pinzadas transitoriamente cinco minutos después de la adición de los artículos de prueba. Las sustancias de prueba fueron añadidas en cuadruplicado a partir de una placa de compuestos de polipropileno de 96 pozos. La tasa de éxito promedio (pozos superando todos los criterios de aceptación definidos por el usuario) fue de aproximadamente un 98%. Se colocaron filtros definidos por usuarios en 150 pA para la amplitud de corriente pre-compuesto, 35 MΩ para resistencia pre-compuesto y de 35 MΩ para resistencia pos-compuesto.

Para los estudios de IonWorks, las células fueron pinzadas a -80 mV por diez segundos antes de la recolección de datos para asegurarse de que los canales hERG estuvieran completamente disponibles. La corriente durante un breve paso (200 msec) a -40 mV fue luego muestreado para dar una medición de todas las corrientes no-hERG (fugas de corriente). La medición de esta corriente de referencia se consideró crítica porque el algoritmo de sustracción de corriente de fuga usado por el software de IonWorks frecuentemente resultaba poco confiable. El paso de 200 msec a -40 mV fue seguido por una despolarización de 5 segundos a +20 mV para activar el canal. Corrientes de cola fueron registradas durante un siguiente retorno a -40 mV. La amplitud de la corriente de cola de hERG fue registrada como la corriente de cola pico durante el segundo paso a -40 mV menos la corriente no-hERG a -40mV.

La inhibición porcentual fue calculada con relación al promedio de un vehículo y grupo de células con control de tiempo usando la siguiente ecuación:

$$\text{inhibición } \% = (1 - (F_D/F_V))*100\%$$

donde F_D = la fracción promedio de corriente base luego de la exposición al fármaco

F_V = la fracción promedio de corriente base luego de la exposición al vehículo

La fracción promedio de corriente que permanecía luego del vehículo oscilaba entre 0.95 y 1.05.

Efusión de Rubidio

La solución base para los estudios de efusión de rubidio fue 144 mM NaCl, 20 mM HEPES-NaOH (pH 7.4), 2 mM $CaCL_2$, 1 mM $MgCl_2$, y 11 mM de glucosa. Para preparar el buffer de carga de rubidio, se añadió 5.4 mM de RbCl. El buffer de lavado fue suplementado con 5.4 mM KCl. El buffer de despolarización fue preparado mediante la adición de 40 mM KCl al buffer de lavado. Los fármacos se añadieron en concentraciones de 4X que contenían DMSO al 10% con una concentración resultante de DMSO del 2.5%.

Las células hERG-CHO fueron sembradas en placas de 96 pozos de fondos planos y devueltas a la incubadora por 24 horas. El día del estudio, el medio de cultivo fue removido y reemplazado por una solución salina amortiguada con HEPES que contenía 5.4. mM RbCl. Las células fueron devueltas a la incubadora de cultivo de tejidos por 3 horas para permitir la carga de rubidio. Los compuestos de prueba (4X) en el buffer de carga de rubidio más el DMSO al 10% fueron añadidos y las células fueron equilibradas por 30 minutos en la incubadora. Las placas fueron luego lavadas 3 veces con solución salina amortiguada con HEPES que contenía 5.4 mM KCl y cero rubidio. Luego de la tercera lavada, las células fueron despolarizadas mediante la adición de 200 µl de solución salina amortiguada con HEPES que contenía 45.4 mM KCl. Las células fueron incubadas en la solución de despolarización por cinco minutos para permitir la efusión del rubidio. Los sobrenadantes fueron luego recolectados y analizados en búsqueda de contenido de rubidio usando espectroscopía de absorbancia atómica de flama automatizada (ICR-8000, Aurora Biosciences). La inhibición porcentual fue cuantificada con base en una ventana de señal definida por no bloque (vehículo) y bloque completo con 10 µM dofetilida. Todos los pasos de pipeteado para el tamizaje de efusión de rubidio fueron implementados usando un robot de pipeteado capaz de realizar adiciones y remociones simultáneas en 96 pozos (Quadra-96).

Ensayo de Catepsina D FRET Humana

Este ensayo se puede correr en formato tanto continuo como de punto final. El sustrato

usado a continuación ha sido descrito (Y. Yasuda et al., J. Biochem., 125, 1137 (1999)).
El sustrato y la enzima están comercialmente disponibles.
El ensayo se corrió en un volumen final de 30 ul usando una placa Nunc Black de 384 pozos. 8 concentraciones del compuesto fueron pre-incubadas con la enzima por 30 minutos a 37° C seguido por la adición del sustrato siguiendo la incubación a 37° C por 45 minutos. La tasa de aumento en la fluorescencia fue lineal por más de una hora y fue medida al fina del periodo de incubación usando un lector de placas de estación Molecular Devices FLEX. Los valores K_i fueron interpolados a partir de los valores IC_{50} usando un valor Km de 4 uM y la concentración de sustrato de 2.5 uM.

Reactivos

Na-Acetato pH 5
1% Brij-35 a partir de una solución concentrada del 10% (Calbiochem)
DMSO
Catepsina D de hígado humano purificado (> 95%) (Athens Research & Technology Cat # 16-12-030104)
Sustrato peptídico (Km = 4 uM) Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(Dnp)-D-Arg-NH_2 (Bachem Cat # M-2455)
Pepstatin es usado como inhibidor control (K_i ~ 0.5 nM) (Sigma)
placas Nunc de 384 pozos

Condiciones del buffer del ensayo final
100 mM Na Acetato pH 5.0
0.02% Brij-35
DMSO al 1%

El compuesto fue diluido a 3 veces la concentración final en buffer de ensayo que contenía DMSO al 3%. 10 ul del compuesto fue añadido a 10 ul de 2.25 nM de enzima (3x) diluido en buffer de ensayo sin DMSO, mezclado brevemente, revuelto e incubado a 37° C por 30 minutos. El sustrato (3x) (7.5 uM) fue preparado en buffer de ensayo (1x) sin DMSO. 10 ul de sustrato

fue añadido a cada pozo mezclado y revuelto brevemente para iniciar la reacción. Las placas de ensayo fueron incubadas a 37° C por 45 minutos y registradas en un lector de placas de fluorescencia compatible de 384 pozos usando 328 nm Ex y 393 nm Em.

Los solicitantes han encontrado que los compuestos del invento, los cuales son novedosos a la luz de Zhu, et al. (WO 2006/138264) exhiben una o más propiedades las cuales se espera que los hagan adecuados para el tratamiento de patologías relacionadas con el Aβ, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, y para los otros usos descritos en la presente. Además, en algunas realizaciones, los solicitantes han encontrado que de manera sorprendente y inesperada ciertos compuestos o grupos de compuestos del invento exhiben buena potencia para BACE-1. En algunas realizaciones, ciertos compuestos o grupos de compuestos del invento (incluyendo pero no limitándose a los compuestos de la Tabla a continuación agrupados por la Fórmula (II-AA) y/o Fórmula (II-AB)) exhiben una combinación inesperada de buena potencia para la BACE-1 y buena selectividad con respecto a la Catepsina D. En algunas realizaciones, ciertos compuestos o grupos de compuestos del invento exhiben una combinación inesperada de buena potencia para la BACE-1, buena selectividad con respecto a la Catepsina D, y buena selectividad con respecto a ciertas enzimas de citocromo p450. En algunas realizaciones, ciertos compuestos o grupos de compuestos del invento exhiben una combinación inesperada de buena potencia para la BACE-1, buena selectividad con respecto a la Catepsina D, buena selectividad con respecto a ciertas enzimas de citocromo p450, y buena selectividad con respecto a hERG. En algunas realizaciones, ciertos compuestos o grupos de compuestos del invento exhiben una combinación inesperada de buena potencia para la BACE-1 y una o más propiedades adicionales tales como: buena selectividad con respecto a la Catepsina D; buena selectividad con respecto a ciertas enzimas de citocromo p450; buena selectividad con respecto a hERG; buen perfil farmacocinético; y/o buen perfil farmacodinámico. Las propiedades de los compuestos de ejemplo del invento pueden verse, por ejemplo, mediante la evaluación por ensayo en búsqueda de propiedades usando métodos conocidos y/o por referencia a la Tabla IA a continuación. (los números de ejemplo en la columna extrema izquierda de la Tabla IA corresponden a los números de ejemplo de los compuestos que figuran en la Tabla 1, arriba).

TABLA IA

Ejemplo	**BACE1 Ki nM**	**BACE1 Aβ40 IC_{50} nM**	**CathD Selextividad**	**CYP ICso CO**	**2D6 uM pre**	**CYP ICso pre**	**3A4 uM CO**	**CYP IC_{50} CO**	**2C9 uM pre**	**HERG %inhib10 uM**	**lonworks %inhib 1 uM**	**HERG %inhib 5uG/mL**	**Eflujo Rb %inhib 1.5 uG/mL**
12	12	38	142									18	20
1	4.7	14	458	- 30	26.. 6	>30	>30	>30	>30	45	3		
15	8.5	28	158	13.5	- 30	>30	>30	21.6	- 30	57	6		
18	9.3	32	228										
11	32	61	254										
17	7.3	16	354	- 30	25. 5	24.1	>30	>30	>30	74	10		
4 racémico	59	323	248	- 30	>30	>30	>30	>30	>30				
23 racémico	154	292		>30	>30	>30	>30	>30	>30				

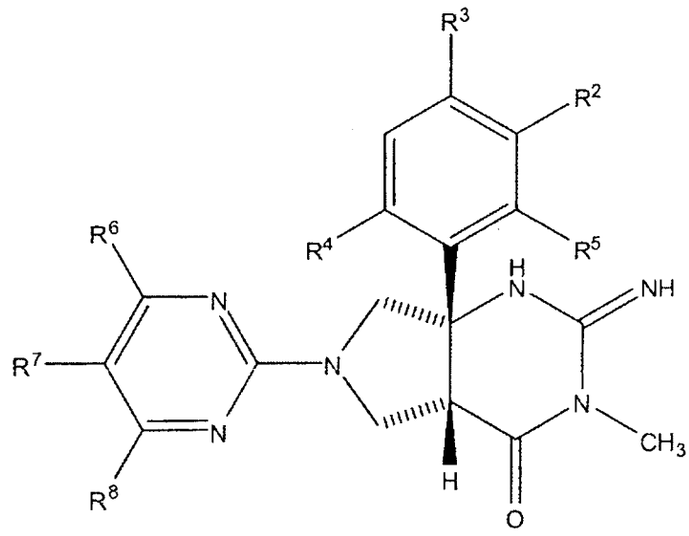
10	1.8	7.5	583	- 30 >30		>30	>30	>30	>30	74	7		
29	30	93	99	>30	>30	- 30	>30	>30	>30			3	- 4
30	6.1	22	163	>30	>30	>30	>30	>30	>30	31	2		
31	6.9	31	596	>20	>20	>20	>20	>20	>20	88	21		
32	5.3	26	310	>20	>20	>20	>20	>20	>20	95	19		
13	15	21	773	>20	>20	>20	>20	>20	>20				
33	39	176	43										
34	5.6	86	88	>20	>20	>20	>20	>20	>20	65	7		
35	6.5	90	634	>20	>20	- 20	>20	- 20	- 20	23	5		
37	26	235		>20	>2 0	>20	>20	>20	>20	73	12		
38	2.7	31	209	>20	>2 0	>20	>20	>20	>20	63	12		

44	6.1	25	352	>20	>20	>20	>20	>20	>20	67	14
45	7.3	23	341	>20	>20	>20	>20	>20	>20	72	17
43	16	21	116	>20	>20	>20	>20	>20	>20	27	6
20	4.5	9.5	106	>20	>20	8.3	>20	7.5	8.9	93	29
21	4.8	50	50	13.7	10.1	>20	>20	>20	>20	73	7
22	5.6	18	53	>20	>20	>20	>20	- 20	>20	96	35

Mientras el presente invento se ha descrito en conjunction con las realizaciones específicas divulgadas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de las mismas serán manifiestas a aquellos con experiencia común en el estado de la técnica. Todas estas alternativas, modificaciones y variaciones están dentro del espíritu y alcance del presente invento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o un deuterado del mismo, o un tautómero de dicho compuesto o dicho deuterado, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, dicho deuterado, o dicho tautómero, dicho compuesto con la fórmula estructural (II- A) :



(II-A)

en donde R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 son cada uno seleccionados independientemente y en donde:

R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^4 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^5 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, y cloro;

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, cicloalquilo, - alquil- cicloalquilo, - O- cicloalquilo, y - O- alquil- cicloalquilo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde:

R^6 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, haloalquilo inferior, haloalcoxilo inferior, y alquilo- OH inferior;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de alquilo inferior, alcoxilo inferior, y ciclopropilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde:

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF_2CH_3;

R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde:

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, y metoxilo;

R7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

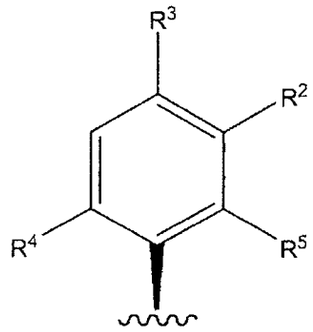
R^8 se selecciona a partir de metoxilo y ciclopropilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde:

R^6 se selecciona a partir de metilo, etilo, metoxilo, etóxilo, - CH_2OH, - CF_3, y - CF_2CH_3;

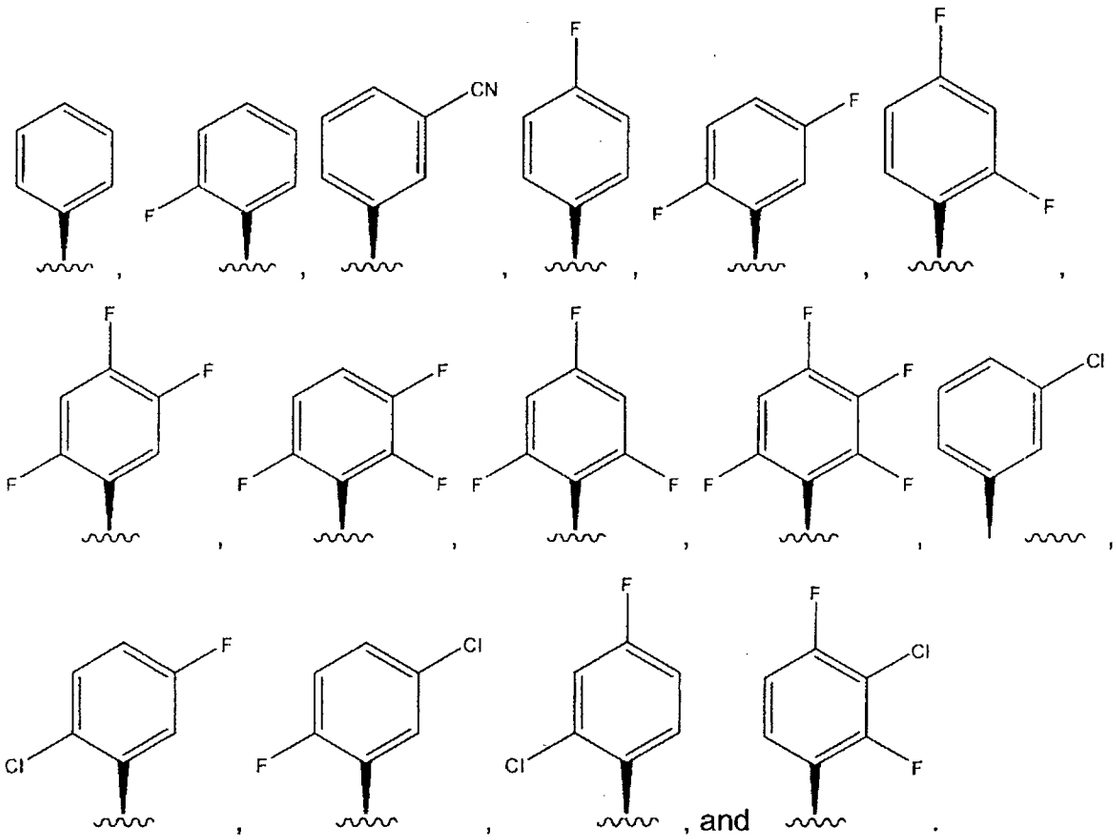
R^7 se selecciona a partir de flúor y cloro; y

R^8 se selecciona a partir de metoxilo, etóxilo, ciclopropilo, y etilo;

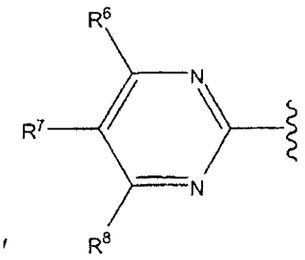
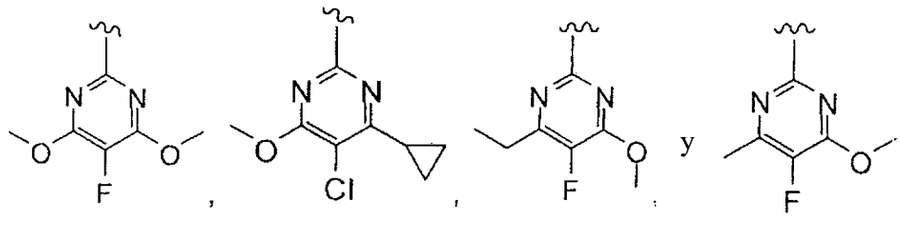


y la fracción mostrada en la Fórmula (II- A) es seleccionada

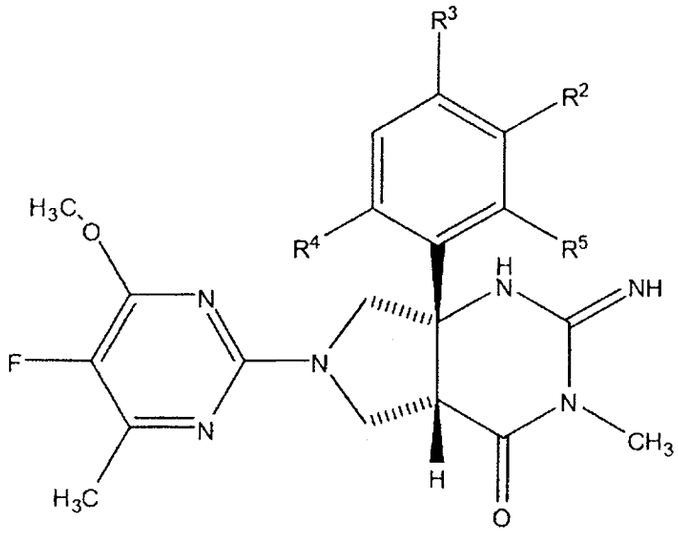
a partir de:



6. Un compuesto de la reivindicación 1, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde:

La fracción  mostrada en la Fórmula (II- A) se selecciona del grupo que consta 

7, Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, dicho compuesto con la fórmula estructural (II- AA) :



(II-AA),

en donde:

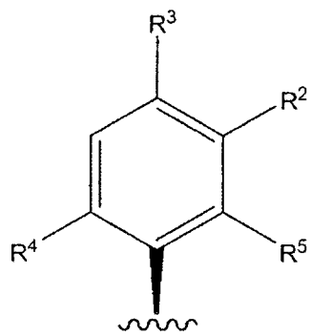
R^2 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

R^3 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano;

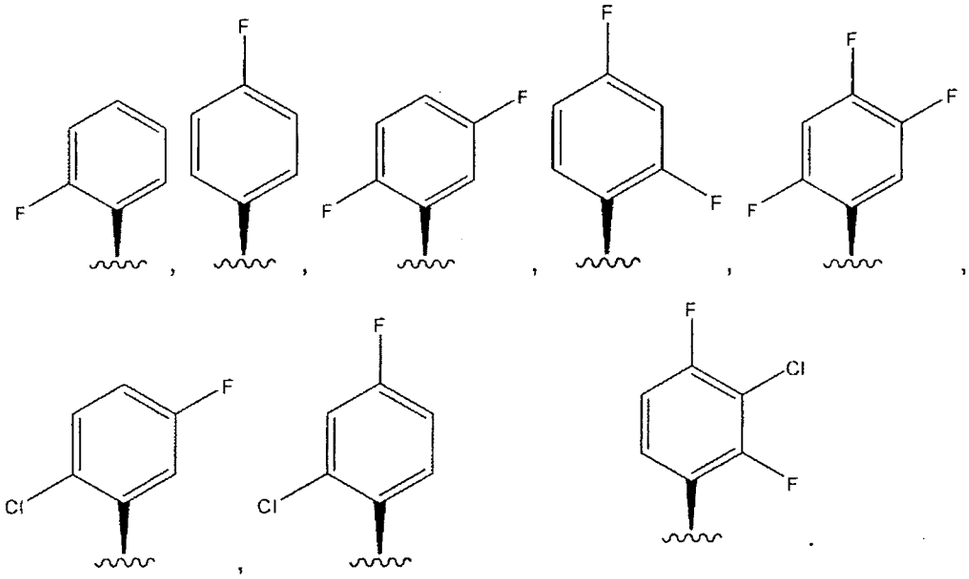
R^4 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, y ciano; y

R^5 se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, y cloro.

8. Un compuesto de la reivindicación 7, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en donde:

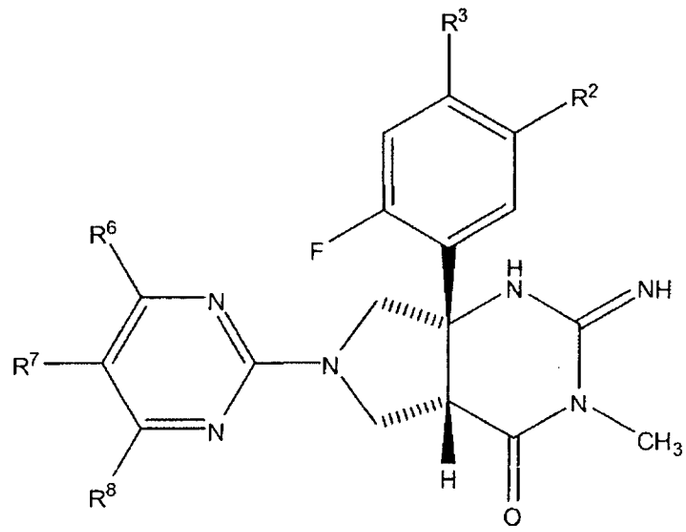
la fracción 

en la Fórmula (II- AA) se selecciona a partir de:



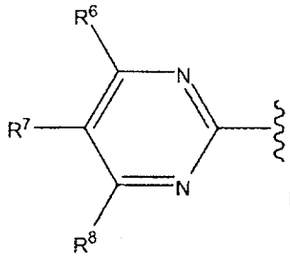
y

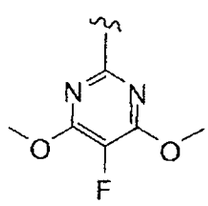
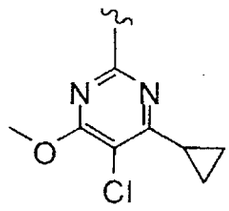
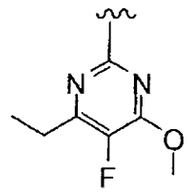
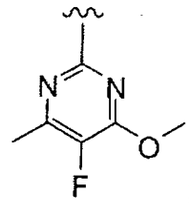
9. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, dicho compuesto con la fórmula estructural (II- AB) :



(II-AB),

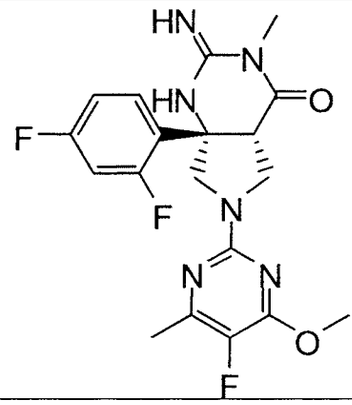
en donde cada variable se selecciona independientemente de las otras y en donde:

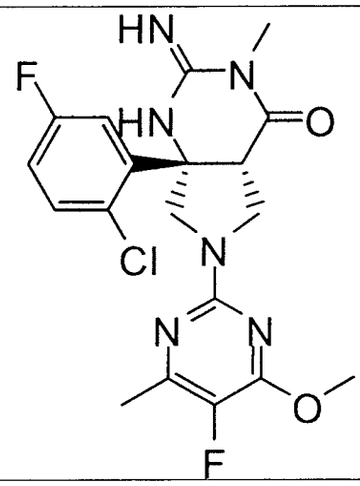
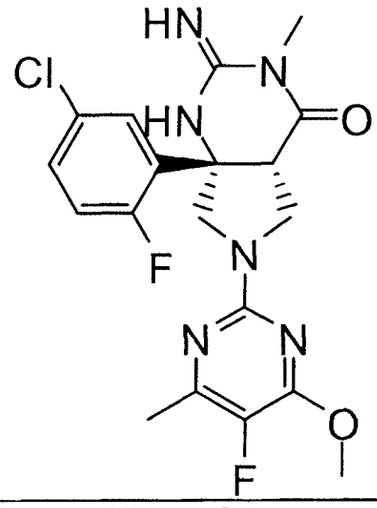
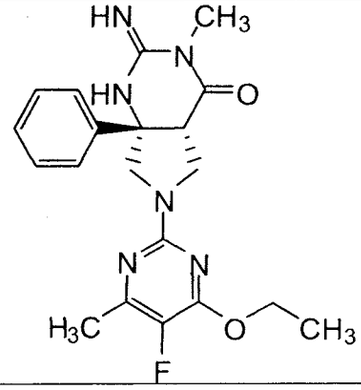
la fracción  en (II- AB) se selecciona a partir del grupo

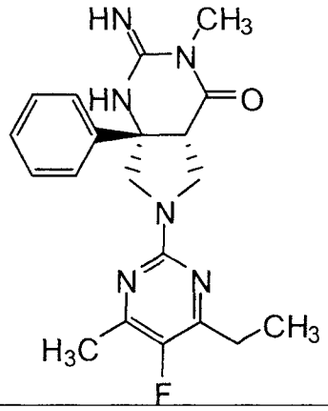
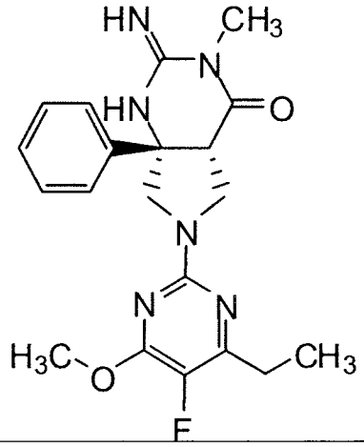
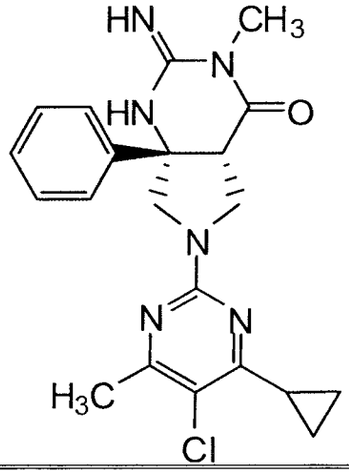
que consta de  ,  ,  , y  ;

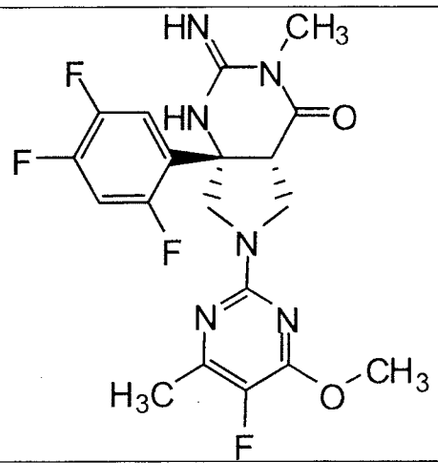
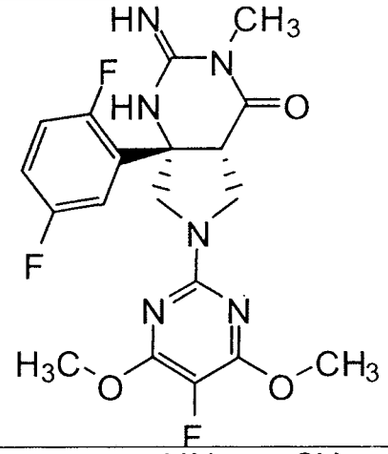
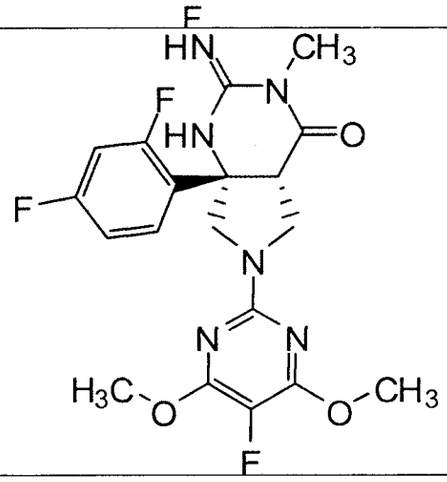
cualquiera R^2 es F y R^3 es H o R^2 es H y R^3 es F.

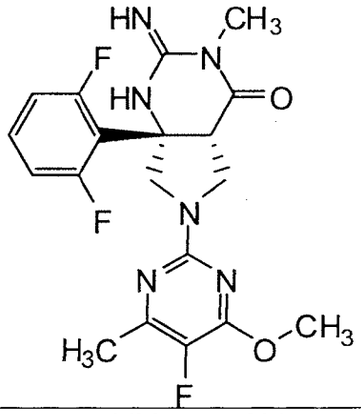
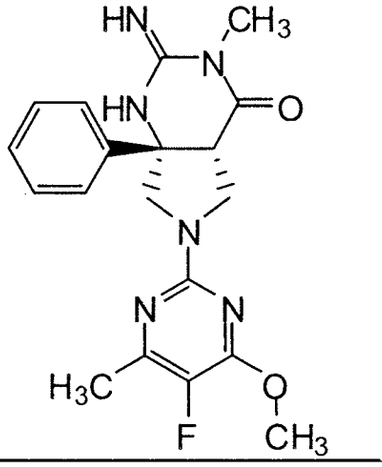
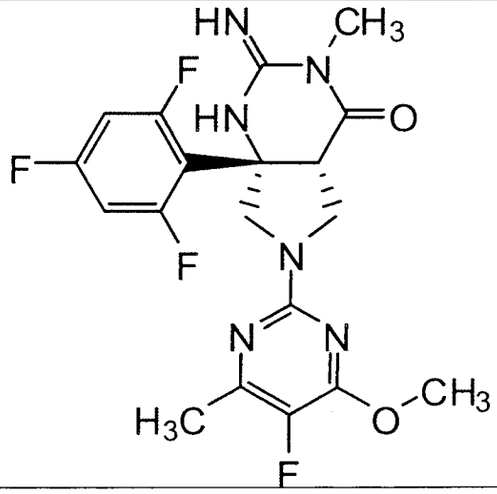
10. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, dicho compuesto es seleccionado a partir de:

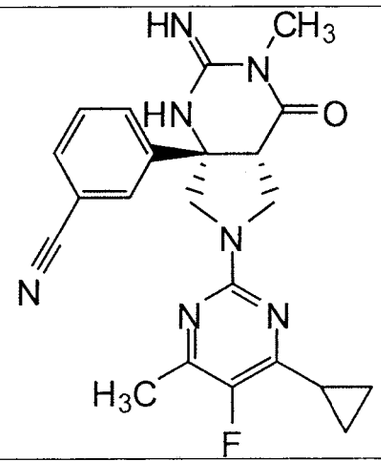
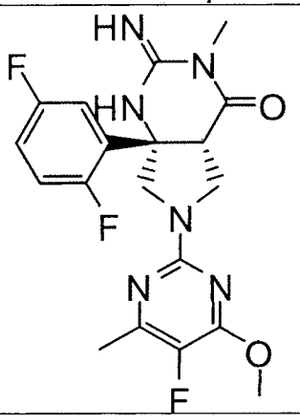
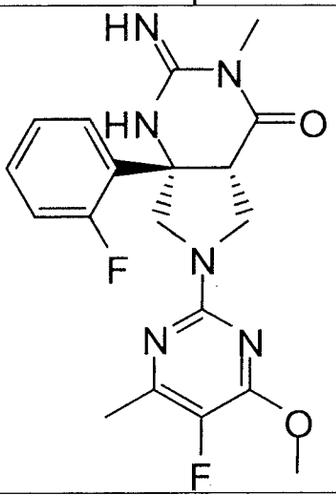
Ejemplo No.	Compuesto
1	

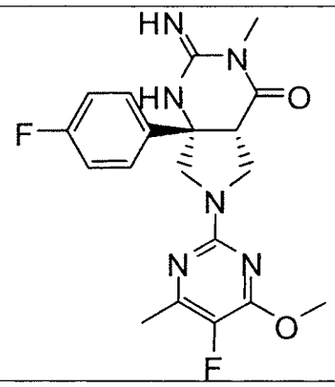
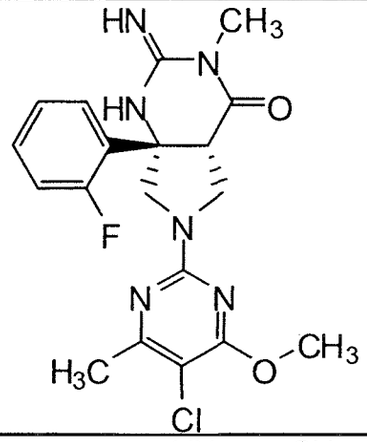
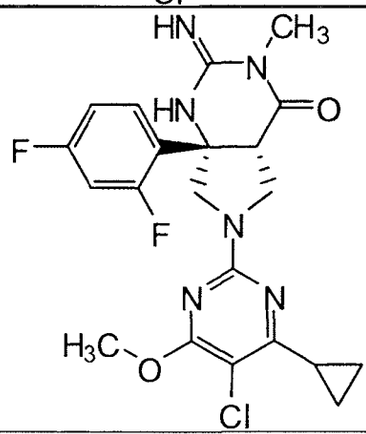
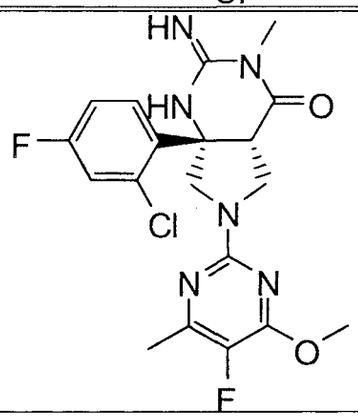
2	
3	
4	

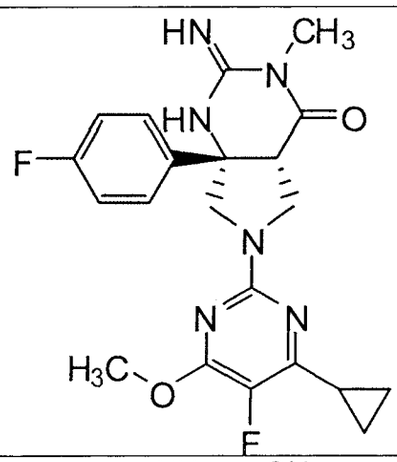
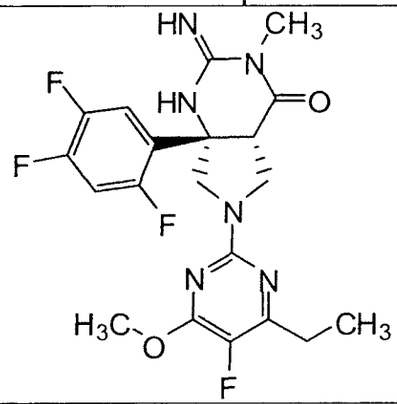
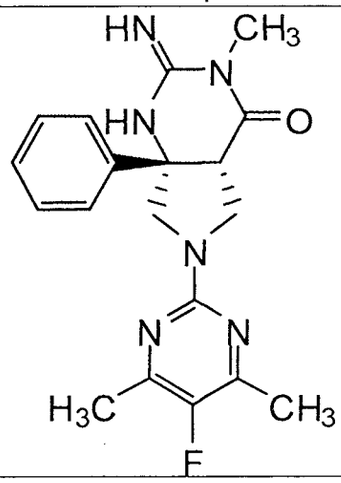
5	
6	
7	

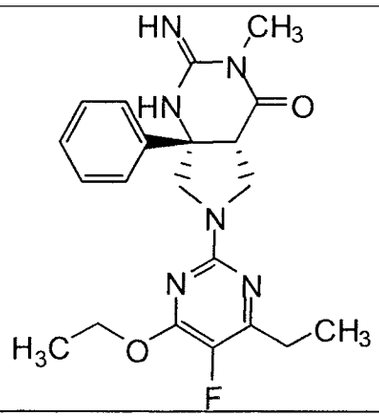
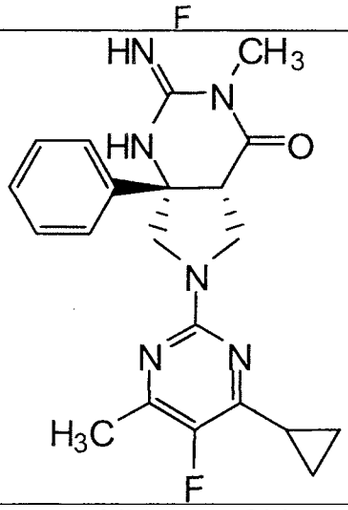
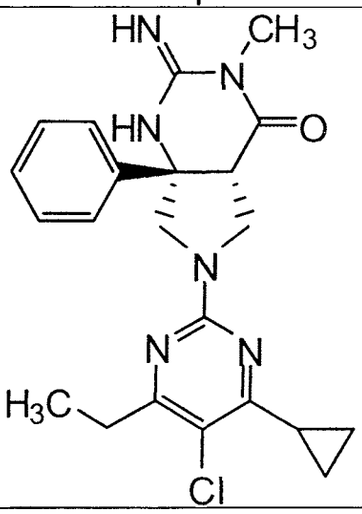
8	
9	
10	

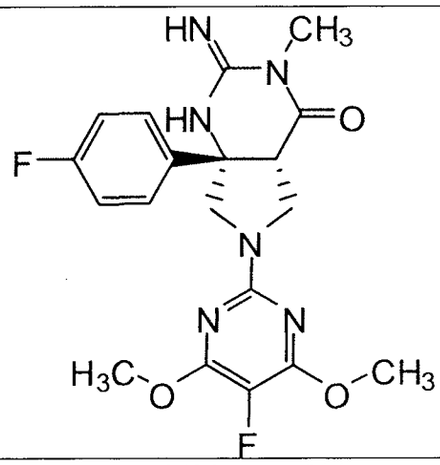
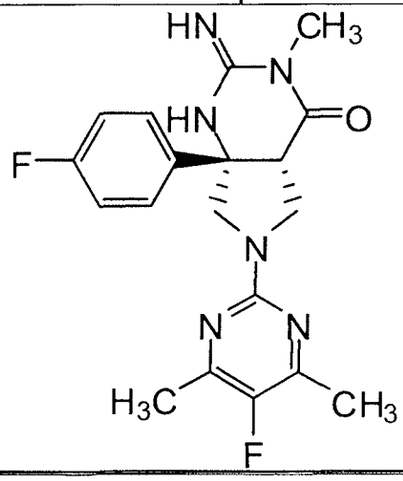
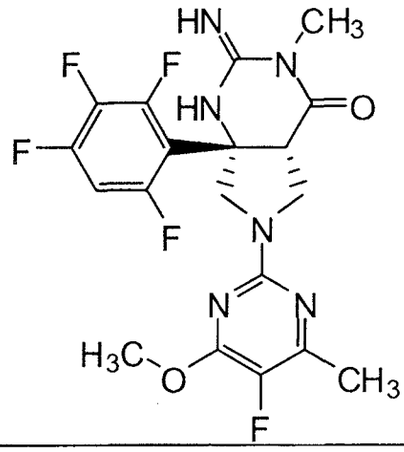
11	
12	
13	

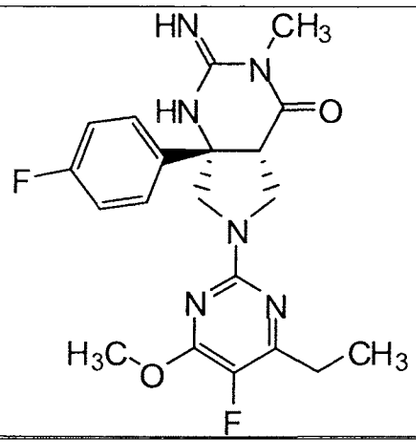
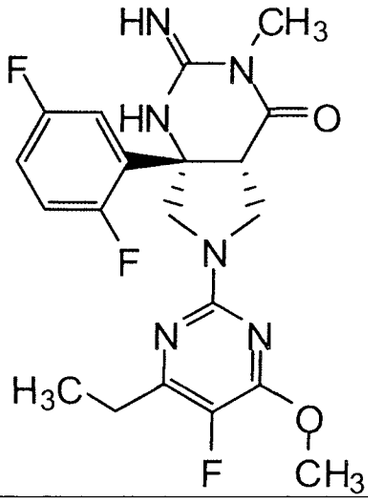
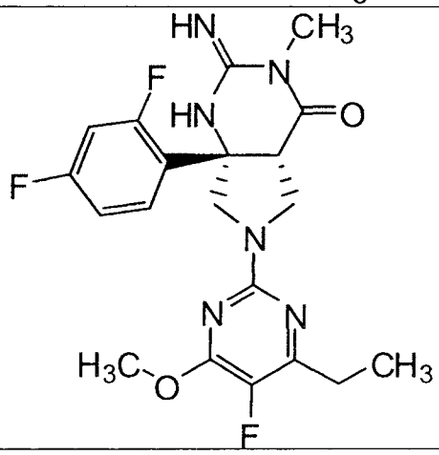
14	
15	
16	

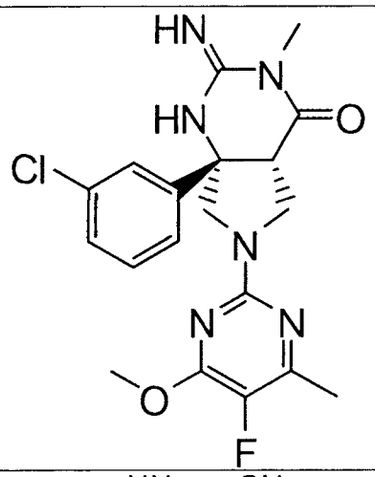
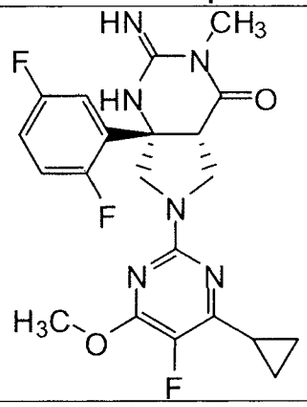
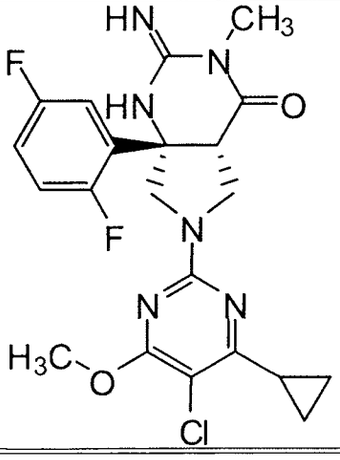
17	
18	
19	
20	

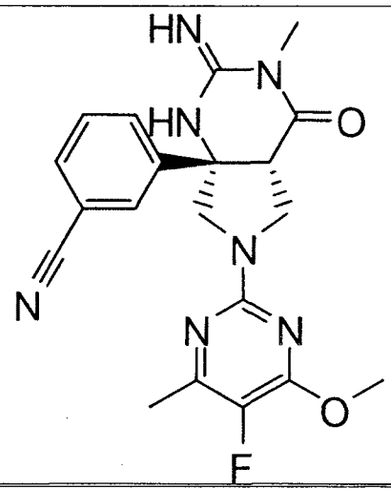
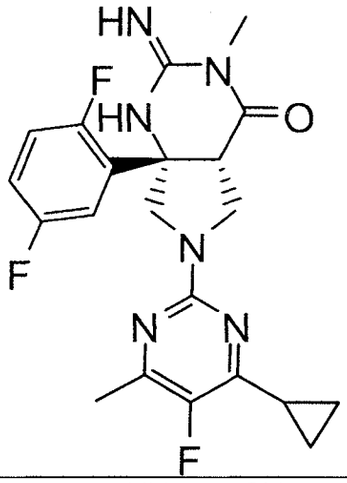
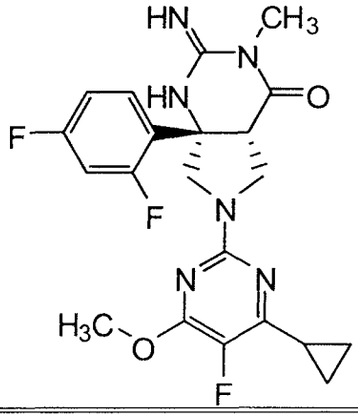
21	
22	
23	

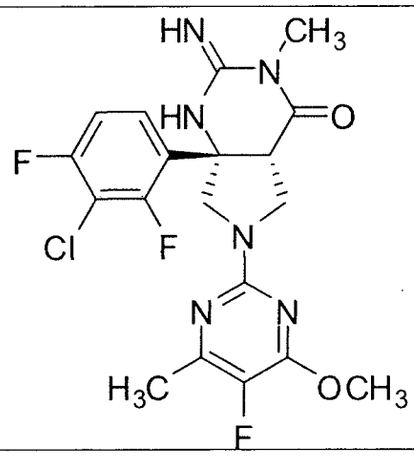
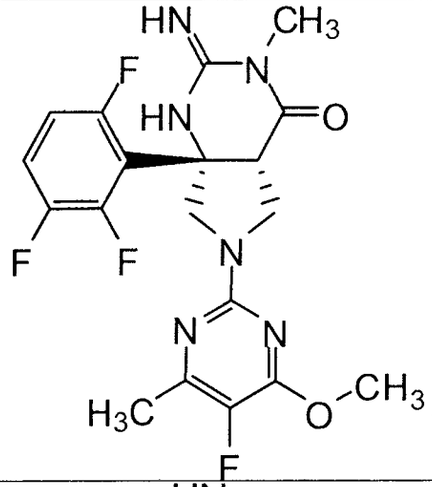
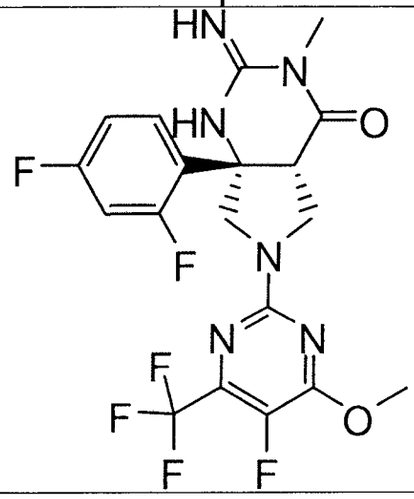
24	
25	
26	

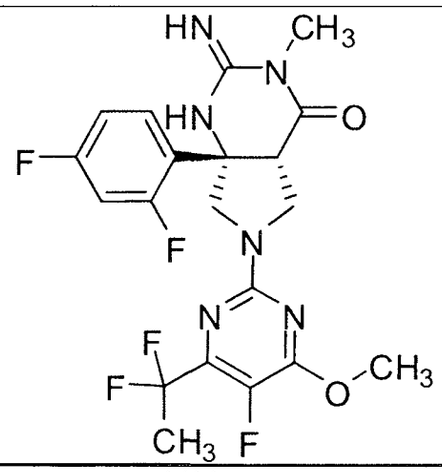
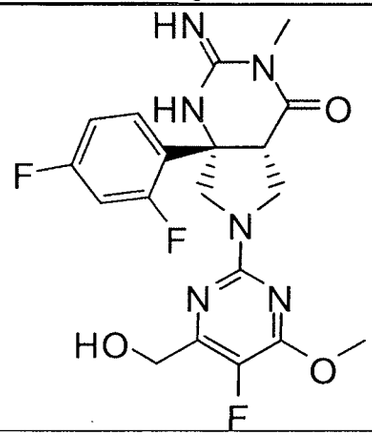
27	
28	
29	

30	
31	
32	

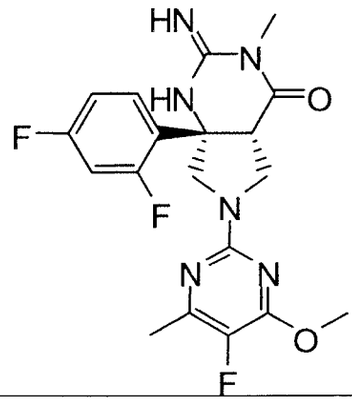
33	
34	
35	

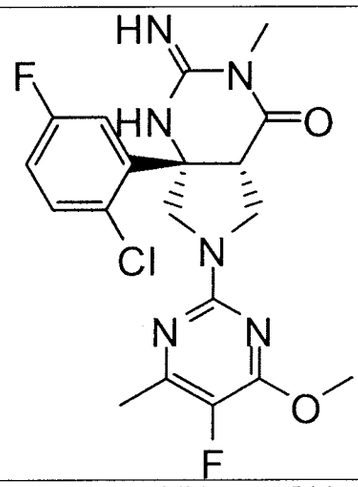
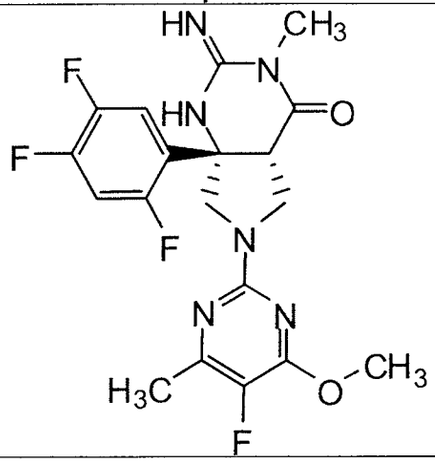
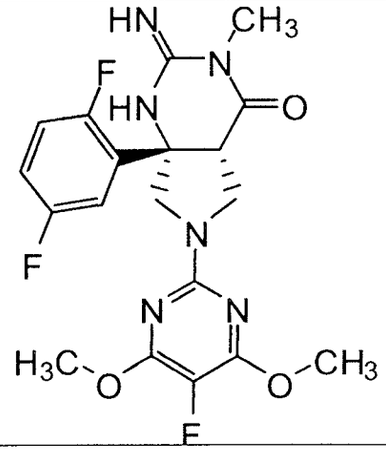
36	
37	
38	

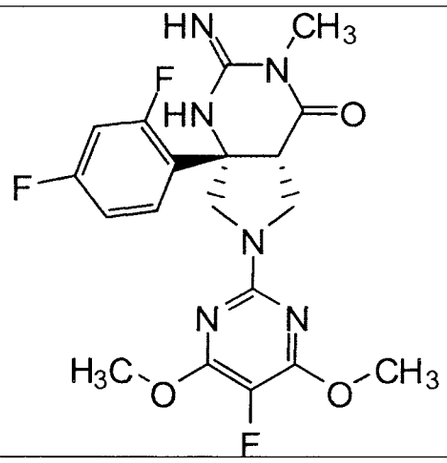
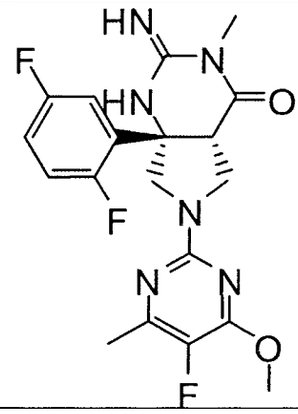
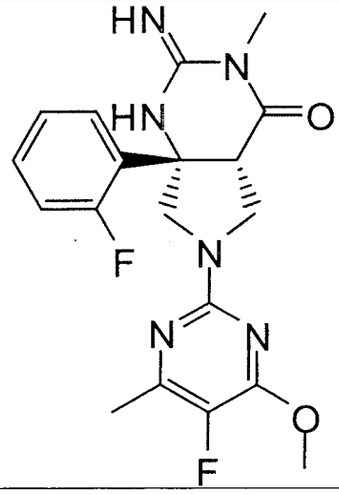
39	
40	
41	

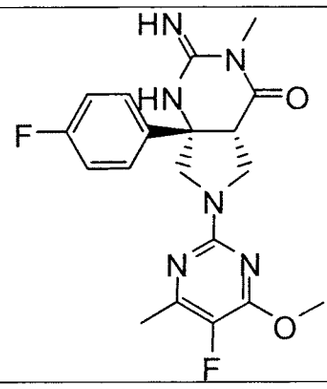
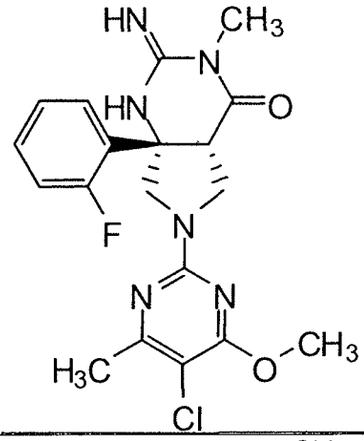
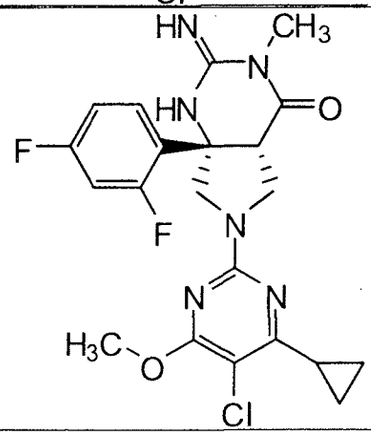
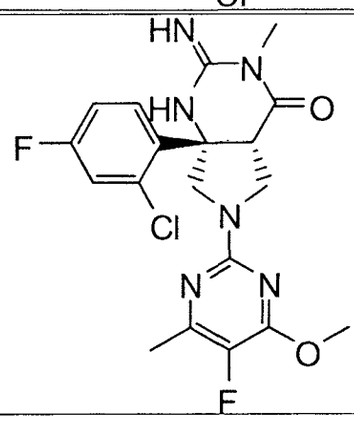
42	
43	

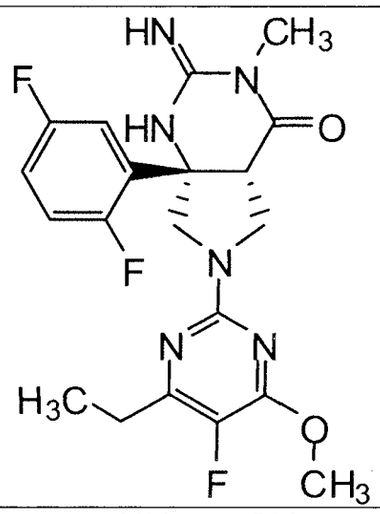
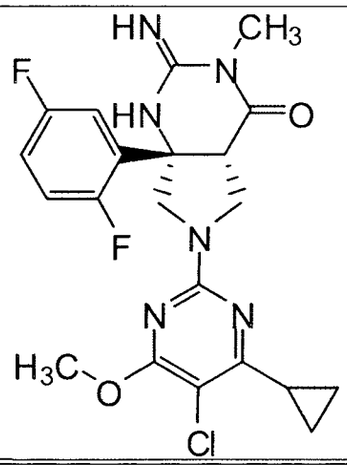
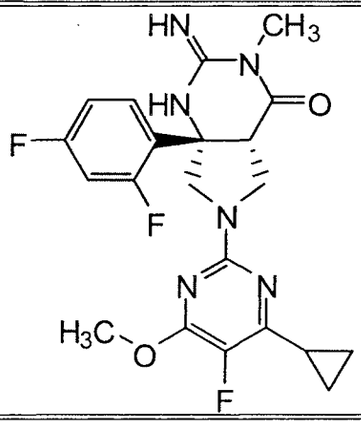
11. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, dicho compuesto con una estructura seleccionada a partir de:

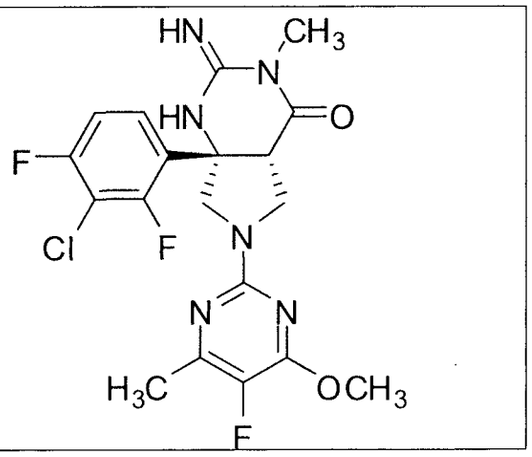
Ejemplo No.	Compuesto
1	

2	
8	
9	

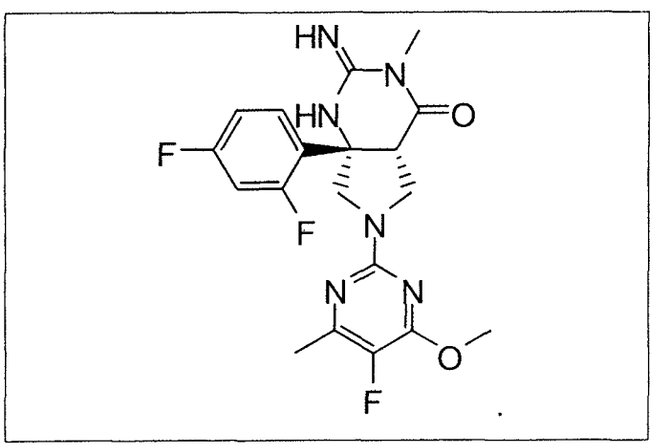
10	
15	
16	

17	
18	
19	
20	

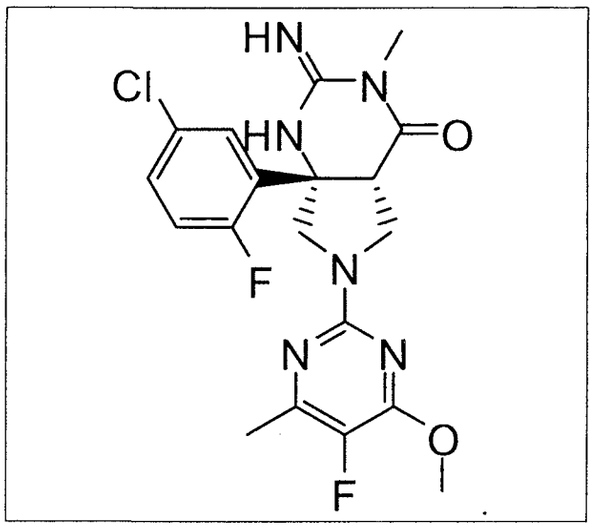
31	
35	
38	

39	

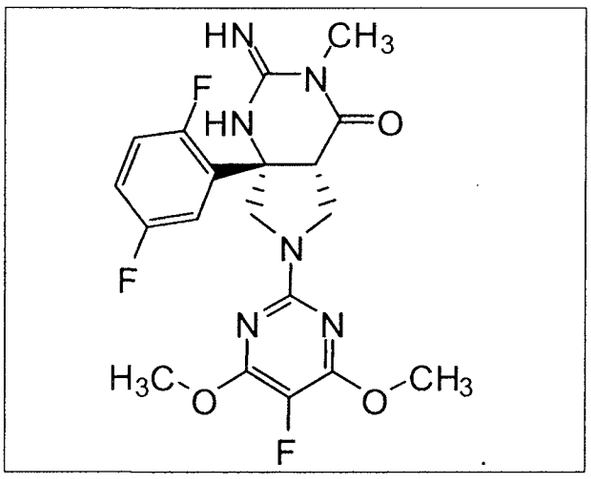
12. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, dicho compuesto con la siguiente estructura:



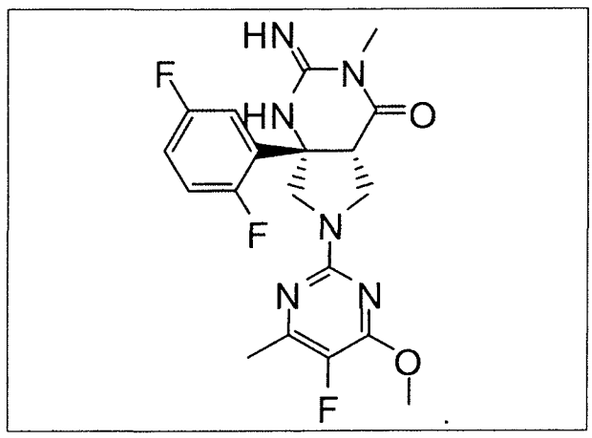
13. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, dicho compuesto con la siguiente estructura:



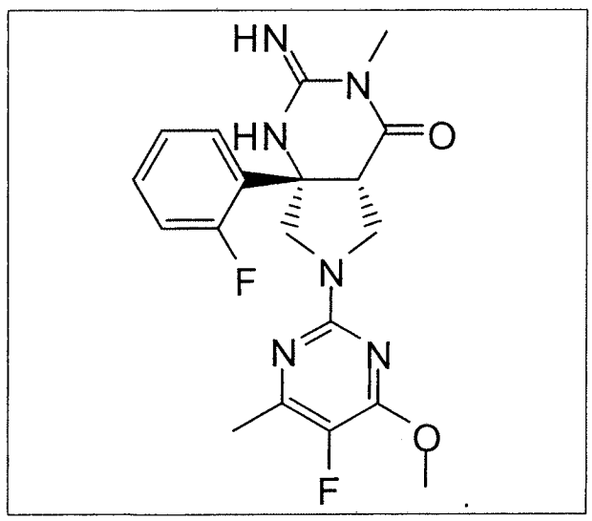
14. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, dicho compuesto con la siguiente estructura:



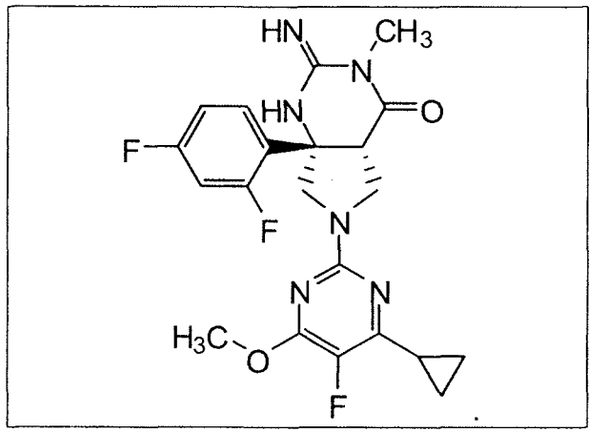
15. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, dicho compuesto con la siguiente estructura:



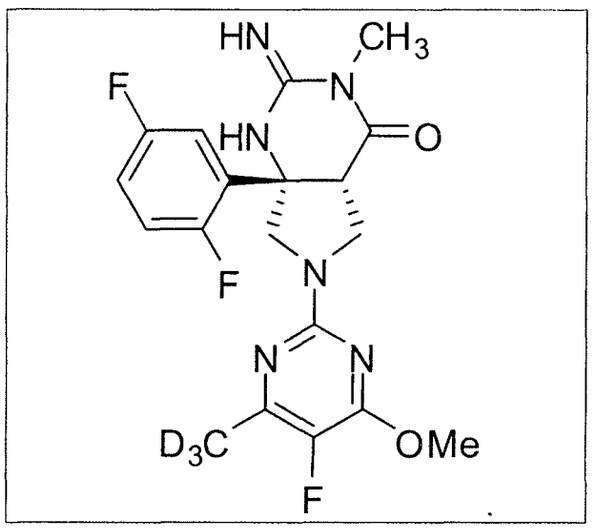
16. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, dicho compuesto con la siguiente estructura:



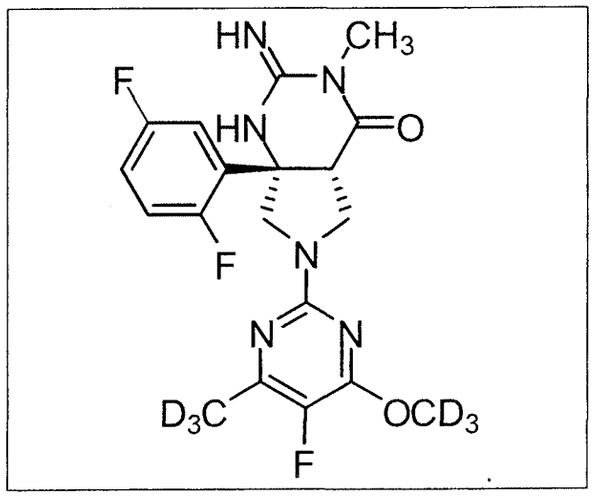
17. Un compuesto, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, dicho compuesto con la siguiente estructura:



18. Un compuesto deuterado, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto deuterado o dicho tautómero, dicho compuesto deuterado con la siguiente estructura:



19. Un compuesto deuterado, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto deuterado o dicho tautómero, dicho compuesto deuterado con la siguiente estructura:



20. Una composición farmacéutica comprendiendo al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1- 19, o un tautómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

21. Una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 119, o un tautómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, junto con al menos un agente terapéutico adicional, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

22. Una composición farmacéutica de la reivindicación 21, en donde dicho al menos un agente terapéutico adicional es al menos un agente seleccionado a partir de: agonistas m1; antagonists m2; inhibidores de colinesterasa; galantamina; rivastigimina; antagonistas de receptores de N- metil- D- aspartato; combinaciones de inhibidores de colinesterasa y antagonistas de receptores de N- metil- D- aspartato; moduladores de gamma secretasa; inhibidores de gamma secretasa; agentes anti- inflamatorios no esteroidales; agentes anti- inflamatorios que pueden reducir neuroinflamación; anticuerpos anti- amiloides; vitamina E; agonistas de receptores de acetilcolina nicotínica; agonistas inversos de receptores CB1; antagonistas de receptores CB1; antibióticos; secretagogos de la hormona de crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas AMPA; inhibidores PDE4; agonistas inversos GABAA;

inhibidores de aglomeración amiloide; beta inhibidores de la quinasa glicogen sintasa; promotores de actividad de alfa secretasa; inhibidores PDE- 10; inhibidores de las quinasas de la proteína Tau; inhibidores de aglomeración de la proteína Tau; inhibidores RAGE; vacuna anti-Abeta ; ligandos APP; agentes que regulan insulina, agentes reductores de colesterol; inhibidores de absorción de colesterol; combinaciones de inhibidores de HMG- CoA reductasa e inhibidores de absorción de colesterol; fibratos; combinaciones de fibratos y agentes reductores de colesterol y/o inhibidores de absorción de colesterol; agonistas de receptores nicotínicos; niacina; combinaciones de niacina e inhibidores de absorción de colesterol y/o agentes reductores de colesterol; agonistas LXR; miméticos de la proteína LRP; antagonistas de receptores H3; inhibidores de histona deacetilasa; inhibidores hsp90; agonistas 5- HT4; antagonistas de receptores 5- HT6; antagonistas o moduladores de receptores mGluRI; antagonistas o moduladores de receptores mGluR5; antagonistas mGluR2/3; antagonisas de receptores de la Prostaglandina EP2; inhibidores PAI- 1; agentes que pueden inducir eflujo Abeta; compuesto atenuante de las metaloproteínas; moduladores GPR3; y antihistaminas.

23. Una composición farmacéutica de la reivindicación 22, en donde dicho al menos un agente terapéutico adicional es al menos un inhibidor de la colinesterasa, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

24. Una composición farmacéutica de la reivindicación 23, en donde dicho al menos un inhibidor de colinesterasa se selecciona a partir de donepazil, rivastigmina, y galantamina.

25. Una composición farmacéutica de la reivindicación 22, en donde dicho al menos un agente terapéutico adicional es al menos un agente muscarínico seleccionado a partir de agonistas m1 y antagonists m2.

26. Una composición farmacéutica de la reivindicación 22, en donde dicho al menos un agente terapéutico adicional es al menos un inhibidores de receptores de N- metil- D-aspartato.

27. Una composición farmacéutica de la reivindicación 26, en donde dicho al menos un inhibidor de receptores de N- metil- D- aspartato se selecciona a partir de HCl de memantina.

28. Una composición farmacéutica de la reivindicación 22, en donde dicho al menos un agente terapéutico adicional es dimebolina (Dimebon®) .

29. Un método de inhibir *β*- secretasa comprendiendo exponer una población de células que expresan β- secretasa a al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1- 19, o un tautómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, en una cantidad efectiva para inhibir β- secretasa.

30. Un método de tratar, prevenir, y/o retardar el comienzo de una patología β- amiloide ("patología Aβ") y/o uno o más síntomas de dicha patología comprendiendo administrar al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1- 19, o un tautómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, a un paciente en necesidad del mismo en una cantidad efectiva para tratar dicha patología.

31. Un método de la reivindicación 30, en donde dicha patología Aβ se selecciona a partir de enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, pérdida de memoria, pérdida de memoria asociada con enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria asociada con enfermedad de Parkinson, síntomas de déficit de atención, síntomas de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer ("AD") , enfermedad de Parkinson, y/o síndrome de Down, demencia, accidente cerebro vascular, microgliosis e inflamación cerebral, demencia pre- senil, demencia senil, demencia asociada con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o síndrome de Down, perlesía supranuclear progresiva, degeneración basal cortical, neurodegeneración, deterioro olfatorio, deterioro olfatorio asociad con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o síndrome de Down, angiopatía β- amiloide, angiopatía cerebral amiloide, hemorragia cerebral hereditaria, deterioro cognitivo leve ("MCI") , glaucoma, amiloideosis, diabetes tipo II, complicaciones de hemodiálisis (a partir de microglobulinas *β2* y complicaciones que se originan a partir de las mismas en pacientes de

hemodiálisis) , prurito lumbar, encefalitis espongiforme bovina, y enfermedad de Creutzfeld-Jakob.

32. Un método de la reivindicación 31, en donde dicho patología Aβ se selecciona a partir de enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, Deterioro cognitivo leve, Glaucoma, Angiopatía cerebral amiloide, Demencia, Accidente cerebro vascular, Microgliosis, Inflamación cerebral, y pérdida de función olfatoria asociada con enfermedad de Alzheimer.

33. Un método de la reivindicación 31, en donde dicha patología Aβ es enfermedad de Alzheimer.

34. Un kit comprendiendo un único recipiente o múltiples recipientes: (a) una composición farmacéuticamente aceptable comprendiendo uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, o un tautómero de los mismos, o sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero, (b) opcionalmente una composición farmacéuticamente aceptable comprendiendo uno o más agentes terapéuticos adicionales; y (c) instrucciones para utilizar.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44*bis*)

Applicant's or agent's file reference CN06814	**FOR FURTHER ACTION**	See item 4 below
International application No. PCT/US2009/041202	International filing date *(day/month/year)* 21 April 2009 (21.04.2009)	Priority date *(day/month/year)* 22 April 2008 (22.04.2008)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant SCHERING CORPORATION		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 *bis*.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

   In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44*bis*.3(c) and 93*bis*.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44*bis* .2).

	Date of issuance of this report 26 October 2010 (26.10.2010)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Dorothée Mülhausen e-mail: pt01.pct@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/041202	21.04.2009	22.04.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D487/04 A61P25/28 A61K31/519

Applicant
SCHERING CORPORATION

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Fanni, Stefano Telephone No. +49 89 2399-8712

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/041202

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-34
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-34
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-28,34
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

ITEM V

Claims 29-33 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

NOVELTY (Article 33(2) PCT)

The present subject matter overlaps with WO2006/138264 (D1) of which it is considered a novel selection on account of the ever present phenyl and (trisubstituted) pyrimidine moiety.

INVENTIVE STEP (Article 33(3) PCT)

The present subject matter is directed toward ortho-condensed pyrrolo pyrimidone derivatives which are BACE-1 inhibitors and are suitable for the treatment of diseases related to β-amyloid production (e.g. Alzheimer's).

D1 is considered to the closest prior art and discloses condensed heterocycles as aspartyl protease inhibitors (including BACE) suitable for the treatment of inter-alia neurodegenerative diseases (e.g. Alzheimer's).

As mentioned above, the present subject matter may be regarded as being a novel selection of D1. It appears therefore that an inventive step for the present subject matter can only be established in a comparative manner, showing that the present compounds have unexpected properties when compared to the structurally closest compounds from the prior art - i.e. unexpectedly solve a problem not yet solved by D1. In this respect, the selectivities mentioned in the description (cf pages 194-195) may be considered as surprising - i.e. unexpected - provided that it is clearly shown that said selectivities are intrinsic features of the present compounds and that they differentiate them from the structurally closest compounds from D1 (e.g. the first compound listed in the table of page 60 or the last compound of page 61). In the absence of any data showing that this is indeed the case, an inventive step cannot be acknowledged for the

present subject matter.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-134211- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:32:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 243

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	10 134211
	Solicitud internacional	PCT/US2009/041202
	Fecha inicio fase nacional	22/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15786

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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

03 DIC. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____.
adpa11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	10 134211
	Solicitud internacional	PCT/US2009/041202
	Fecha inicio fase nacional	22/11/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15781

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del titulo primero de la Circular Única 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 03 DIC. 2010.
adpa11

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5 , 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Cra 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