Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-51731

54. **TÍTULO** BENCENO SULFONAMIDAS N-SUSTITUIDAS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D223/12, 211/56, 207/14, A61K31/55, A61P25/28.

71. **SOLICITANTE** ELAN PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA 94080, U.S.A.

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

(FORMA P-10)

90971 -Imprenta nacional de Colombia- 2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-051731- -00000-0000
Fec: 2006-05-30 17:40:47 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios: 472

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

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

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **ELAN PHARMACEUTICALS, INC.**
sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Dirección: 800 Gateway Blvd
South San Francisco
California 94080
Estados Unidos de América

Domicilio: South San Francisco
California 94080
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyo.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Martin NEITZEL**
3048 Ponderosa Drive,
Concord,
California 94520,
Estados Unidos de América

2. **Michael S. DAPPEN**
740 Vernal Way,
Redwood City
California 94062
Estados Unidos de América

3. **Jennifer MARUGG**
2094 Carlton Avenue
San Jose
California 95124
Estados Unidos de América

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/035951 Fecha: 29 de octubre de 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/042489 A1 Fecha: 12 de mayo de 2005

6 Título (54)

BENCENO SULFONAMIDAS N-SUSTITUIDAS

7 Clasificación Internacional (51) C07D 223/12 (2006.01), A61K 31/55 (2006.01), A61P 25/28 (2006.01)

8 Prioridad SI☒ NO☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	29 de octubre de 2003	60/515,612

9 Comprobante de pago N .: 06-36.154 **Fecha:** 15 de mayo de 2006

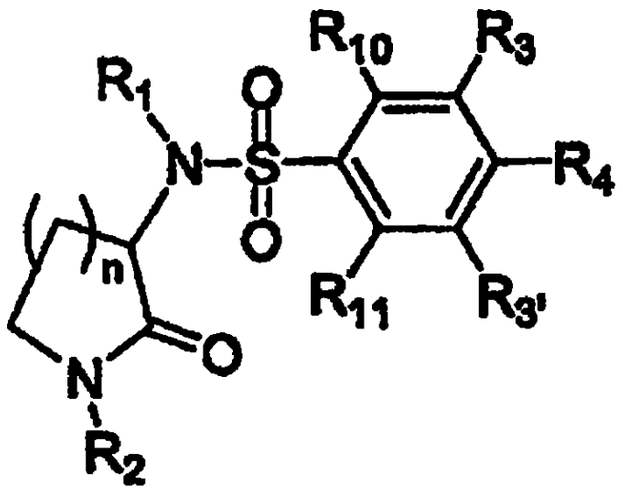
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 463.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



(I)

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/042489 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒Extracto de publicación.

4

4676

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

193

Representación, Ratificación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation, Ratification and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACIÓN Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

13170
6654

Yo (nosotros), abajo firmado (a)/I (we), the undersigned

ELAN PHARMACEUTICALS, INC.

domiciliado (a) en/of **800 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080, United States of America.**

Por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tps. 31939; GONZALO PERDOMO, tps. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tps. 23555 y GERMAN CAVELIER, tps. 832, domiciliadas en la Carrera 4a Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en cumplimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podría ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, nuevamente por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (confirimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso- administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tps. 31929; GONZALO PERDOMO, tps. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tps. 23555 and GERMAN CAVELIER, tps. 832, domiciled at Carrera 4a Nº 72 -35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) [illegible] or without jurisdiction, specially [illegible] contentious and judicial, as well as [illegible] all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service, marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection of the consumer,

30 MAR 2006

JUAN MANUEL ROTERO RAMIREZ
NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS

consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la acción de amparo, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to these rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this September 2, 2005

en/in South San Francisco, CA 94080, USA

Firma/Signature

Carl W. Battle, Senior Vice President
Chief Intellectual Property Counsel

CORO NOTARIO CIRCULO DE BOGOTA, NOTARIO CERTIFICA QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 MAY 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

6.

SEE ATTACHED NOTARY CERTIFICATE

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los _____ días del mes de _____
de 200 __ compareció(ron) ante mí,
Carl W. Battle, Senior Vice President, Chief Intellectual Property Counsel
Quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en representación de la Sociedad/compañía denominada
ELAN PHARMACEUTICALS, INC.
Certifico:
1. Que he visto los siguientes documentos:*

2.Que dichos documentos prueban lo siguiente:
2.1.Que ELAN PHARMACEUTICALS, INC.
es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América
2.2.Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
800 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.
2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.
2.4.Que el(los) Sr.(Sres.) Carl W. Battle, Senior Vice President, Chief Intellectual Property Counsel está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.
Ciudad _____
Estado _____
Hoy _____ de 200 __

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this _____ day of _____
200 __ appeared before me
Carl W. Battle, Senior Vice President, Chief Intellectual Property Counsel
who(m) I know personally and who(m) signed this document as representative(s) of the Corporation/Company named
ELAN PHARMACEUTICALS, INC.
I certify:
1.That I have seen the following documents:*

- Articles of Incorporation

2. That the above documents duly prove the following:
2.1.That ELAN PHARMACEUTICALS, INC.
is a Corporation/Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of The State of Delaware, United States of America.
2.2.That the domicile of said Corporation/Company is
800 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080, United States of America.
2.3. That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.
2.4. That Mr.(Messrs.) Carl W. Battle, Senior Vice President, Chief Intellectual Property Counsel is(are) authorized to grant the present Power of Attorney
City South San Francisco
State California
This _____ day of _____ 200 __

_____ NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO — NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFICIAL _____

* Los documentos que certifican la existencia de la compañía deben identificarse con fecha y origen

* The documents that certify the existence of the company must be identified with date and origin

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: _____
This public document
2. has been signed by: _____
3. acting in the capacity of: _____
4. bears the seal/stamp of: _____

Certified

5. at: _____ 6. the _____
7. by _____
8. No. _____
9. Seal/stamp 10. Signature

_____ _____

COTEJO NOTARIAL EXACTO DEL ORIGINAL DE BOGOTA, PARA CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE SE TUVO A LA VISTA
30 MAY 2006
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODED1-181 (MINUTA N°12.1.1.26 USA)

7.

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

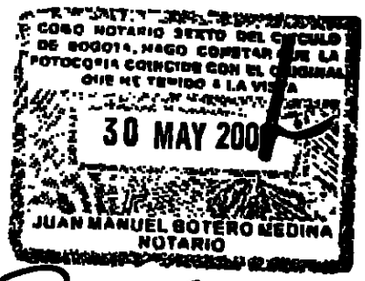
1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by PETER SURLA*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of PETER SURLA, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 3rd day of October 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 257972*
9. *Seal/Stamp:*



10. *Signature*





Secretary of State

BY

NP-24 A (REV. 4-05)

OSP 05 90772

8

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of SAN MATEO } ss.

On SEPTEMBER 2, 2005 (Date) before me, PETER SURLA, NOTARY PUBLIC (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public"))
personally appeared CARL W. BATTLE (Name(s) of Signer(s))

☒ personally known to me
☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

PETER SURLA
Commission # 1538923
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Dec 26, 2008

WITNESS my hand and official seal.

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Document Date: N/A Number

Signer(s) Other Than Named Above: N/A

30 MAY 2006

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: CARL W. BATTLE
SENIOR VICE PRESIDENT

☐ Individual
☒ Corporate Officer — Title(s): CHIEF INTELLECTUAL PROPERTY COUNSEL
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney-in-Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other:

Signer is Representing: ELAN PHARMACEUTICALS, INC.

© 1999 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.nationalnotary.org Prod. No. 5907 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

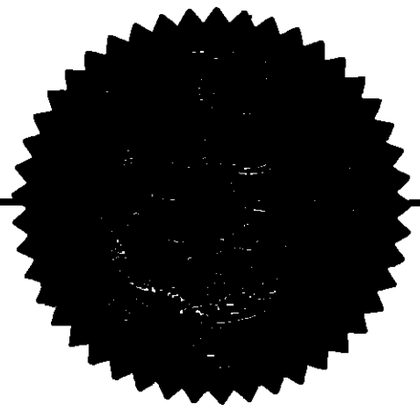
1. Country : United States Of America
2. This public document has been signed by **LORRAINE F STRUNK**
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
4. bears the seal/stamp LORRAINE F STRUNK, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 3rd day of October, 2005
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200536342
9. Seal/Stamp
10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés





CERTIFICATION OF AUTHORITY

1. I, Richard Collier (name), Executive Vice President, General Counsel & Secretary (title)
of ELAN PHARMACEUTICALS, INC. do hereby certify that:

1.1. Carl W. Battle is the Senior Vice President, Chief Intellectual Property Counsel
of ELAN PHARMACEUTICALS, INC. and that he/she is the authorized by ELAN PHARMACEUTICALS, INC. to execute this Power of Attorney on its behalf.

1.2. That ELAN PHARMACEUTICALS, INC. is a corporation/company legally constituted and in existence in accordance with the laws of the State of Delaware, United States of America.

1.3. That the domicile of said corporation/company is 800 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 94080, United States of America.

1.4. That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned corporation/company.

2. For issuing this certification that I have seen the following documents:

2.1. The Articles of Incorporation of ELAN PHARMACEUTICALS, INC., dated March 19, 2004

2.2. The Resolution of the Board of Directors and/or the By-Laws of ELAN PHARMACEUTICALS, INC., dated

Signed this 6th of SEPTEMBER Of the year 2005

Richard F. Collier
(name)
(Title)

30 MAY 2006
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

Richard Collier
Executive Vice President, General Counsel & Secretary
Elan Pharmaceuticals, Inc.

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
Notarial Seal
Lorraine F. Strunk, Notary Public
Upper Marion Twp., Montgomery County
My Commission Expires Apr. 4, 2009
Member, Pennsylvania Association of Notaries

Lorraine F. Strunk 9-6-05

11

TRADUCCIÓN OFICIAL 243/2005 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL **ELAN PHARMACEUTICALS, INC.**, EMPRESA DOMICILIADA EN 800 GATEWAY BOULEVARD, SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA 94080, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 2 DE SEPTIEMBRE DE 2005 EN SOUTH SAN FRANCISCO CA 94080, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. FIRMADO: CARL W. BATTLE, VICEPRESIDENTE PRINCIPAL, JEFE DE ASUNTOS JURÍDICOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL.

CERTIFICADO NOTARIAL EN INGLES Y EN ESPAÑOL POR EL CUAL SE CERTIFICA LA COMPARECENCIA DE CARL W. BATTLE, VICEPRESIDENTE PRINCIPAL, JEFE DE ASUNTOS JURÍDICOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL PARA FIRMAR EL PODER ARRIBA CITADO A NOMBRE DE ELAN PHARMACEUTICALS INC. Y PARA CERTIFICAR LA EXISTENCIA LEGAL, EL DOMICILIO DE DICHA EMPRESA Y LA CAPACIDAD DE CARL W. BATTLE PARA COMPROMETER A DICHA FIRMA.

RECONOCIMIENTO MULTIPROPÓSITO DE CALIFORNIA

ESTADO DE CALIFORNIA, CONDADO DE SAN MATEO

El 2 de septiembre de 2005, ante mi, PETER SURLA, notario público, compareció personalmente CARL [illegible] ocido personalmente por mi como la persona cuy[illegible] escrito en el documento adjunto y reconoció ante mi que ella firmó el mismo en su calidad autorizada y que mediante [illegible] documento la persona o entidad a cuyo nombre actuaba, firmó el documento.

30 MAY 2006

Atestiguo mediante mi firma y sello oficial

Peter Surla

Sello: PETER SURLA, Cargo 1538923, n tari públic , Calif rnia. Condad de San Mateo. Mi cargo vence el 26 de diciembre de 2008.

Descripción del documento adjunto: Poder y representación.

Calidad reclamada por el firmante

Nombre del firmante: Carl W. Battle, vice-presidente principal, Jefe de asuntos jurídicos de propiedad intelectual

El firmante representa a ELAN PHARMACEUTICALS, INC.

CERTIFICACIÓN DE AUTORIZACIÓN

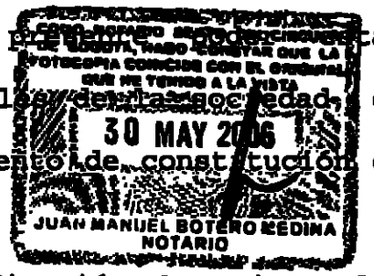
1. Yo, Richard Collier, vicepresidente ejecutivo, abogado general y secretario de ELAN PHARMACEUTICALS INC., por la presente certifico que:

1.1. Carl W. Battle es el vicepresidente principal, abogado principal de propiedad intelectual, de ELAN PHARMACEUTICALS INC, y que se encuentra autorizado por ELAN PHARMACEUTICALS, INC para firmar este poder a su nombre.

1.2. Que ELAN PHARMACEUTICALS INC, es una sociedad/compañía legalmente constituida y existente de conformidad con las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de América.

1.3. Que el domicilio de dicha sociedad/compañía es 800 Gateway Boulevard, South San Francisco, California 940080, Estados Unidos de América.

1.4. Que el objeto u objetos del poder están comprendidos dentro de los objetos sociales de dicha sociedad, de acuerdo con lo que se expone en el documento de constitución de dicha sociedad/entidad.



2. Con el fin de emitir esta certificación he visto los siguientes documentos:

2.1. El documento de constitución de ELAN PHARMACEUTICALS INC, de fecha 19 de marzo de 2004.

2.2. La Resolución de la Junta directiva y o los estatutos de ELAN PHARMACEUTICALS, INC de fecha (dato en blanco)

Firmado hoy 6 de septiembre de 2005.

Firmado: Richard Collier

Vicepresidente ejecutivo, abogado y secretario de Elan Pharmaceuticals Inc.

SELLO: ESTADO DE PENSILVANIA

SELLO NOTARIAL, Lorraine F. Strunk, notario público

Upper Merion Twp. Condado de Montgomery

Mi cargo vence el 4 de abril de 2009

Miembro de la asociación de notarios de Pensilvania.

FIRMADO: LORRAINE F. STRUNK, 9-6-05

ESTADO DE CALIFORNIA

APOSTILLA:

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

1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por PETER SURLA

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE CALIFORNIA

4. lleva el sello de PETER SURLA NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE CALIFORNIA

CERTIFICADO

5. en SACRAMENTO, CALIFORNIA

6. el 3 de octubre de 2005

7. por el Secretario de estado suplente estado de California

8. Número 257972

9. Sello:

GRAN SELLO DEL ESTADO DE CALIFORNIA

10. Firma: (ILEGIBLE) secretario de estado de Ohio.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

30 MAY 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA NOTARIO

Eduardo Calado Nogueira
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLÉS - ESPAÑOL
Res. 541 Febrero de 19..

APOSTILLA:

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

1. Estados Unidos de América

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (FLLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA,
20 OCT 2005

NOTARIA SEXTA
PABLO VENDEZ
BALLAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 20 P 1:51

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

30 MAY 2006

JUAN MANUEL BOTERO BEDOIN
NOTARIO

Este documento público

2. ha sido firmado por LORRAINE F STRUNK

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO

4. lleva el sello de LORRAINE F STRUNK NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE MONTGOMERY, ESTADO DE PENSILVANIA

CERTIFICADO

5. en Harrisburg, Pensilvania

6. El 3 de octubre de 2005

7. por Pedro A. Cortés, secretario de estado de Pensilvania

8. Número 200536342

9. Sello: SECRETARIO DEL ESTADO DE PENSILVANIA

10. Firma: PEDRO A. CORTÉS.

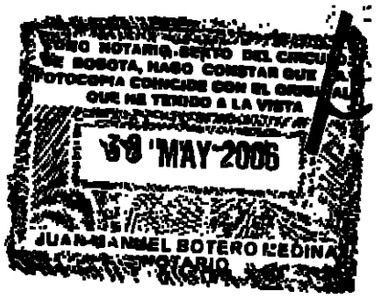
COLO-13562-841-001-5

WPCL002G ID 7193

Bogotá, 20 de octubre de 2005.

Eduardo Calado M.

Eduardo Calado Magnere
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLÉS - ESPAÑOL
Res. 541. Febrero de 19..



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE MAS FIRMA(S) DE

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (LOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA, 20 OCT 2005

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ
BARAJAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 20 P 1:51

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

17118 Eduardo Galeano

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

30 MAR 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

N-Substituted Benzene Sulfonamides

This application claims priority from U.S. provisional patent application number 60/515,612, filed October 29, 2003.

Background of the Invention

Field of the Invention

The invention relates to N-substituted benzene sulfonamides which inhibit ß-amyloid peptide release and/or its synthesis and, therefore, are useful in the prevention of cognitive disorders in patients susceptible to cognitive disorders and/or in the treatment of patients with cognitive disorders in order to inhibit further deterioration in their condition.

State of the Art

Alzheimer's Disease (AD) is a degenerative brain disorder characterized clinically by progressive loss of memory, cognition, reasoning, judgment and emotional stability that gradually leads to profound mental deterioration and ultimately death. AD is a very common cause of progressive mental failure (dementia) in aged humans and is believed to represent the fourth most common medical cause of death in the United States. AD has been observed in races and ethnic groups worldwide and presents a major present and future public health problem. The disease is currently estimated to affect about two to three million individuals in the United States alone. AD is at present incurable. No treatment that effectively prevents AD or reverses its symptoms and course is currently known.

The brains of individuals with AD exhibit characteristic lesions termed senile (or amyloid) plaques, amyloid angiopathy (amyloid deposits in blood vessels) and neurofibrillary

tangles. Large numbers of these lesions, particularly amyloid plaques and neurofibrillary tangles, are generally found in several areas of the human brain important for memory and cognitive function in patients with AD. Smaller numbers of these lesions in a more restrictive anatomical distribution are also found in the brains of most aged humans who do not have clinical AD. Amyloid plaques and amyloid angiopathy also characterize the brains of individuals with Trisomy 21 (Down's Syndrome) and Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch Type (HCHWA-D). At present, a definitive diagnosis of AD usually requires observing the aforementioned lesions in the brain tissue of patients who have died with the disease or, rarely, in small biopsied samples of brain tissue taken during an invasive neurosurgical procedure.

The principal chemical constituent of the amyloid plaques and vascular amyloid deposits (amyloid angiopathy) characteristic of AD and the other disorders mentioned above is an approximately 4.2 kilodalton (kD) protein of about 39-43 amino acids designated the ß-amyloid peptide (BAP) or sometimes AB, ABP or ß/A4. ß-Amyloid peptide was first purified and a partial amino acid sequence was provided by Glenner et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 120:885-890 (1984) The isolation procedure and the sequence data for the first 28 amino acids are described in U.S. Patent No. 4,666,829.

Molecular biological and protein chemical analyses have shown that the ß-amyloid peptide is a small fragment of a much larger precursor protein termed the amyloid precursor protein (APP), that is normally produced by cells in many tissues of various animals, including humans. Knowledge of the structure of the gene encoding APP has demonstrated that ß-amyloid peptide arises as a peptide fragment that is cleaved from APP by protease enzyme(s). Sequential processing of the precursor protein by the enzymes referred to generically as beta- and

gamma-secretases, give rise to the ß-amyloid peptide fragment. Both enzymes have now been molecularly cloned, and characterized to differing levels.

Several lines of evidence indicate that progressive cerebral deposition of ß-amyloid peptide plays a seminal role in the pathogenesis of AD and can precede cognitive symptoms by years or decades. See, for example, Selkoe, Neuron, 6:487-498 (1991). The most important line of evidence is the discovery that missense DNA mutations at amino acid 717 of the 770-amino acid isoform of APP can be found in affected members but not unaffected members of several families with a genetically determined (familial) form of AD (Goate et al., Nature, 349:704-706 (1990); Chartier Harlan et al., Nature, 353:844-846 (1989); and Murrell et al., Science, 254:97-99 (1991.) Another such mutation, known as the Swedish variant, is comprised of a double mutation changing lysine^{595}-methionine^{596} to asparagine^{595}-leucine^{596} (with reference to the 695 isoform was found in a Swedish family) was reported in 1992 (Mullan et al., Nature Genet., 1:345-347 (1992). Genetic linkage analyses have demonstrated that these mutations, as well as certain other mutations in the APP gene, are the specific molecular cause of AD in the affected members of such families. In addition, a mutation at amino acid 693 of the 770-amino acid isoform of APP has been identified as the cause of the ß-amyloid peptide deposition disease, HCHWA-D, and a change from alanine to glycine at amino acid 692 appears to cause a phenotype that resembles AD is some patients but HCHWA-D in others. The discovery of these and other mutations in APP in genetically based cases of AD prove that alteration of APP metabolism, and subsequent deposition of its ß-amyloid peptide fragment, can cause AD.

Despite the progress which has been made in understanding the underlying mechanisms of AD and other ß-amyloid peptide related diseases, there remains a need to develop methods and compositions for treatment of the disease(s). Ideally, the treatment methods would advantageously be based on drugs which are capable of inhibiting ß-amyloid peptide release and/or its synthesis *in vivo*.

One approach toward inhibiting amyloid peptide synthesis *in vivo* is by inhibiting gamma secretase, the enzyme responsible for the carboxy-terminal cleavage resulting in production of β-amyloid peptide fragments of 40 or 42 residues in length. The immediate substrates for gamma secretase are β-cleaved, as well as α-cleaved carboxy-terminal fragments (CTF) of APP. The gamma-secretase cleavage site on β- and α-CTF fragments occurs in the predicted transmembrane domain of APP. Inhibitors of gamma-secretase have been demonstrated to effect amyloid pathology in transgenic mouse models (Dovey, H. F., V. John, J. P. Anderson, L. Z. Chen, P. de Saint Andrieu, L. Y. Fang, S. B. Freedman, B. Folmer, E. Goldbach, E. J. Holsztynska et al. (2001). "Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain." J Neurochem 76(1): 173-81.)

Gamma secretase is recognized to be a multi-subunit complex comprised of the presenilins (PS1 or PS2), Nicastrin, Aph-1, and Pen 2 (De Strooper, B. (2003). "Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex." Neuron 38(1): 9-12; Edbauer, D., E. Winkler, J. T. Regula, B. Pesold, H. Steiner and C. Haass (2003). "Reconstitution of gamma-secretase activity." Nat Cell Biol 5(5): 486-8; Kimberly, W. T., M. J. LaVoie, B. L. Ostaszewski, W. Ye, M. S. Wolfe and D. J. Selkoe (2003). "Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2." Proc Natl Acad Sci U S A 100(11): 6382-7). Much evidence indicates that PS comprises

the catalytic moiety of the complex, while the other identified subunits are necessary for proper maturation and sub-cellular localization of the active enzyme complex (reviewed in De Strooper, B. (2003). "Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex." Neuron 38(1): 9-12.) Consistent with this hypothesis: PS knock-out mice exhibit significant reductions in β-amyloid production (De Strooper, B., P. Saftig, K. Craessaerts, H. Vanderstichele, G. Guhde, W. Annaert, K. Von Figura and F. Van Leuven (1998). "Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein." Nature 391(6665): 387-90; Haass, C. and D. J. Selkoe (1998). "Alzheimer's disease. A technical KO of amyloid-beta peptide." Nature 391(6665): 339-40; Herreman, A., L. Serneels, W. Annaert, D. Collen, L. Schoonjans and B. De Strooper (2000). "Total inactivation of gamma-secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells." Nat Cell Biol 2(7): 461-2); point mutations of putative active site aspartate residues in PS trans-membrane domains inhibit β-amyloid production in cells in a dominant negative fashion (Wolfe, M. S., W. Xia, B. L. Ostaszewski, T. S. Diehl, W. T. Kimberly and D. J. Selkoe (1999). "Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity." Nature 398(6727): 513-7; Kimberly, W. T., W. Xia, T. Rahmati, M. S. Wolfe and D. J. Selkoe (2000). "The transmembrane aspartates in presenilin 1 and 2 are obligatory for gamma-secretase activity and amyloid beta-protein generation." J Biol Chem 275(5): 3173-8); active site directed substrate-based transition state isosteres designed to inhibit gamma secretase directly conjugate to PS (Esler, W. P., W. T. Kimberly, B. L. Ostaszewski, T. S. Diehl, C. L. Moore, J. Y. Tsai, T. Rahmati, W. Xia, D. J. Selkoe and M. S. Wolfe (2000). "Transition-state analogue inhibitors of gamma-secretase bind directly to presenilin-1." Nat Cell Biol 2(7): 428-34; Li, Y.

M., M. Xu, M. T. Lai, Q. Huang, J. L. Castro, J. DiMuzio-Mower, T. Harrison, C. Lellis, A. Nadin, J. G. Neduvelil et al. (2000). "Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1." Nature 405(6787): 689-94); finally, allosteric gamma secretase inhibitors have likewise been demonstrated to bind directly to PS (Seiffert, D., J. D. Bradley, C. M. Rominger, D. H. Rominger, F. Yang, J. E. Meredith, Jr., Q. Wang, A. H. Roach, L. A. Thompson, S. M. Spitz et al. (2000). "Presenilin-1 and -2 are molecular targets for gamma-secretase inhibitors." J Biol Chem 275(44): 34086-91.)

Current evidence indicates that in addition to APP processing leading to β-amyloid synthesis, gamma-secretase also mediates the intra-membrane cleavage of other type I transmembrane proteins (reviewed in Fortini, M. E. (2002). "Gamma-secretase-mediated proteolysis in cell-surface-receptor signalling." Nat Rev Mol Cell Biol 3(9): 673-84, see also Struhl, G. and A. Adachi (2000). "Requirements for presenilin-dependent cleavage of notch and other transmembrane proteins." Mol Cell 6(3): 625-36.) Noteworthy among the known substrates of gamma-secretase is mammalian Notch 1. The Notch 1 protein is important for cell fate determination during development, and tissue homeostasis in the adult. Upon ligand engagement via the Notch ecto-domain, Notch undergoes sequential extra-cellular and intra-membrane processing analogous to APP. The intra-membrane processing of Notch mediated by gamma secretase leads to release of the Notch intracellular domain (NICD). The NICD fragment mediates Notch signaling via translocation to the nucleus, where it regulates expression of genes mediating cellular differentiation in many tissues during development, as well as in the adult.

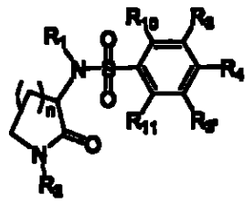
Disruption of Notch signaling via genetic knock-out (KO) results in embryonic lethal phenotype in mice (Swiatek, P. J., C. E. Lindsell, F. F. del Amo, G. Weinmaster and T. Gridley

(1994). "Notch1 is essential for postimplantation development in mice." Genes Dev 8(6): 707-19; Conlon, R. A., A. G. Reaume and J. Rossant (1995). "Notch1 is required for the coordinate segmentation of somites." Development 121(5): 1533-45.) The Notch KO phenotype is very similar to the phenotype observed PS1 KO mice, and precisely reproduced by PS1/PS2 double KO mice (De Strooper et al. (1998). "Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein." Nature 391(6665): 387-90; Donoviel, D. B., A. K. Hadjantonakis, M. Ikeda, H. Zheng, P. S. Hyslop and A. Bernstein (1999). "Mice lacking both presenilin genes exhibit early embryonic patterning defects." Genes Dev 13(21): 2801-10; Herreman, A., L. Serneels, W. Annaert, D. Collen, L. Schoonjans and B. De Strooper (2000). "Total inactivation of gamma-secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells." Nat Cell Biol 2(7): 461-2.) This convergence of phenotypes observed in knock-out mice of either the substrate (Notch) or the enzyme (PS) suggests that inhibitors of gamma secretase that also inhibit Notch function may be limited as therapeutic agents owing to the importance of Notch function in adult tissues (Fortini, M. E. (2002). "Gamma-secretase-mediated proteolysis in cell-surface-receptor signalling." Nat Rev Mol Cell Biol 3(9): 673-84.) As APP knock-out mice develop normally and without an overt phenotype Zheng, H., M. Jiang, M. E. Trumbauer, R. Hopkins, D. J. Sirinathsinghji, K. A. Stevens, M. W. Conner, H. H. Slunt, S. S. Sisodia, H. Y. Chen et al. (1996). "Mice deficient for the amyloid precursor protein gene." Ann N Y Acad Sci 777: 421-6; Zheng, H., M. Jiang, M. E. Trumbauer, D. J. Sirinathsinghji, R. Hopkins, D. W. Smith, R. P. Heavens, G. R. Dawson, S. Boyce, M. W. Conner et al. (1995). "beta-Amyloid precursor protein-deficient mice show reactive gliosis and decreased locomotor activity." Cell 81(4): 525-31, the cumulative evidence, therefore, suggests that preferred gamma secretase inhibitors would have

selectivity for inhibiting gamma secretase processing of APP over gamma secretase processing of Notch.

SUMMARY OF THE INVENTION

In a broad aspect, the invention provides compounds of Formula I:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein

n is 1, 2, or 3;

R_1 is aryl C_1-C_6 alkyl, aryl C_2-C_6 alkenyl, or arylalkynyl, wherein the aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, heteroaryl, heteroaryl(C_1-C_6)alkoxy, arylalkoxy, aryloxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-CH_2-O-$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-NHR'$, $-NR'R''$, $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$, heterocycloalkyl, phenyl, aryl C_1-C_6 alkanoyl, phenylalkoxy, phenyloxy, CN, $-SO_2$-aryl, $-S(O)_x-R_{25}$, $-(C_1$-C_4 alkyl$)-S(O)_x-R_{25}$, $-(C_1$-C_4 alkyl$)-SO_2$-aryl, OH, C_1-C_6 thioalkoxy, C_2-C_6 alkenyl, $-O-SO_2$-aryl, CO_2H,

wherein the heteroaryl portions of the above group are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, heteroaryl optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkoxyalkyl or CN (in one aspect, pyridyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, or pyrazolyl), C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 alkoxy C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, halogen, or phenyl optionally

substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, OH, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, OCF_3, CN, or C_1-C_6 thioalkoxy,

wherein the heterocycloalkyl and aryl portions of the above substituents are optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently heteroaryl optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkoxyalkyl or CN, (in one aspect, pyridyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, or pyrazolyl), C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 alkoxy C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, halogen, or phenyl optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, OH, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, OCF_3, CN, or C_1-C_6 thioalkoxy,

R_{16} is H or C_1-C_6 alkyl;

R_{17} is C_1-C_6 alkyl, aryl, heteroaryl, C_1-C_6 alkoxy, OH, aryloxy, heteroaryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, $-NR_{18}R_{19}$, cycloalkyl, or arylalkyl, wherein the cyclic portions of each of the above are optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, CN, NH_2, NH(alkyl), N(alkyl)(alkyl), CO_2H, or C_1-C_6 alkoxycarbonyl;

R_{18} and R_{19} are independently H, C_1-C_6 alkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl or aryl(C_1-C_6)alkyl, wherein the cyclic portions of each are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently alkyl, alkoxy, halogen, hydroxyl, CF_3, or OCF_3;

wherein R′ at each occurrence is independently H, C_1-C_6 alkyl, aryl, aryl(C_1-C_4)alkyl, C_1-C_6 alkanoyl, C_3-C_6 cycloalkyl, aryl(C_1-C_6)alkanoyl, heterocycloalkyl, heteroaryl(C_1-C_4)alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-SO_2$-aryl, $-SO_2$-

heteroaryl, heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkanoyl, or heteroaryl(C_1-C_6)alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_6 alkoxy, wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy,

wherein R" at each occurrence is independently H, or C_1-C_6 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with halogen, or

R_1 is C_3-C_7 cycloalkyl(C_1-C_6 alkyl) wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, OH, alkoxycarbonyl, or C_1-C_6 alkoxy; or

R_1 is C_1-C_{16} alkyl, C_2-C_{16} alkenyl, or C_2-C_8 alkynyl, each of which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently OH, halogen, C_1-C_6 alkoxy, aryl, arylalkoxy, aryloxy, heteroaryl, heterocycloalkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, $-CO_2-(C_1-C_6$ alkyl), $-NR'R''$, C_1-C_6 thioalkoxy, $-NH-S(O)_x-R_{28}$, $-N(C_1-C_6$ alkyl) $-S(O)_x-R_{28}$, $-S(O)_x-R_{28}$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-N(R_{16})C(O)NR_{16}R_{17}$, or $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$;

wherein the above aryl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently OH, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, or halogen;

R_{30} and R_{31} are independently H, C_1-C_6 alkyl, aryl (preferably phenyl), arylalkyl (preferably benzyl), heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylalkanoyl, alkenyl, cycloalkyl, alkynyl, cycloalkenyl, pyridyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, or indolyl, wherein the alkyl portions of the above are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently NH_2, $NH(C_1-C_6$ alkyl),

$N(C_1-C_6$ alkyl)$(C_1-C_6$ alkyl), OH, C_1-C_6 thioalkoxy, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, CN, halogen, or alkoxy optionally substituted with OH or phenyl, wherein the aryl, heteroaryl and heterocycloalkyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, OCF_3, OH, halogen, thioalkoxy, phenyl or heteroaryl;

or

R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring containing from 3 to 7 ring members, wherein

the cyclic portions of R_{30} and R_{31} or the heterocyclic ring formed from R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently alkyl, alkoxy, halo, OH, thioalkoxy, NH_2, $NH(C_1-C_6$ alkyl), $N(C_1-C_6$ alkyl)$(C_1-C_6$ alkyl), CF_3, OCF_3, phenyl optionally substituted with a halogen, $-(C_1-C_4$ alkyl$)-N(H$ or C_1-C_4 alkyl$)-$phenyl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, arylalkoxy, arylalkyl, arylalkanoyl, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_6$ alkyl), $C(O)N(C_1-C_6$ alkyl$)(C_1-C_6$ alkyl), heterocycloalkylalkyl, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, C_2-C_6 alkanoyl, heteroaryl, or $-SO_2-(C_1-C_6$ alkyl)

x is 0, 1, or 2;

R_{25} is C_1-C_6 alkyl, OH, $NR_{26}R_{27}$;

R_{26} and R_{27} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl$(C_1-C_4$ alkyl), aryl, or heteroaryl; or

R_{26}, R_{27} and the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring;

R_1 is heteroaryl(C_1-C_6)alkyl wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4

haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, aryl, arylalkyl, aryloxy, heteroaryl, $-SO_2$-aryl, $-S(O)_x-R_{23}$, $-(C_1-C_4$ alkyl$)-S(O)_x-R_{23}$, CN, C_1-C_6 thioalkoxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, $-NR'R''$, $-C(O)-NR'R''$, heterocycloalkyl,

wherein the above aryl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, or CN;

wherein the above heteroaryl and heterocycloalkyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, (C_1-C_4)alkyl, C_1-C_6 thioalkoxy, OH, C_1-C_4 hydroxyalkyl, or C_1-C_4 alkoxy; or

R_1 is heterocycloalkyl$(C_1-C_6$ alkyl$)$ wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, aryl, arylalkyl, aryloxy, heteroaryl, $-SO_2$-aryl, $-S(O)_x-R_{23}$, $-(C_1-C_4$ alkyl$)-S(O)_x-R_{23}$, CN, C_1-C_6 thioalkoxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, $-NR'R''$, $-C(O)-NR'R''$, heterocycloalkyl;

R_2 is H, C_1-C_6 alkyl, or phenyl(C_1-C_4)alkyl;

R_3 is H, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, CN,

R_4 is H, halogen, C_1-C_6 alkyl optionally substituted with $-CO_2-(C_1-C_6$ alkyl$)$, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, CN, aryloxy, isocyanato, $-SO_2-(C_1-C_6$ alkyl$)$, $-NHR'$, $-NR'R''$, C_1-C_6 alkanoyl, heteroaryl, aryl, or

R_3 and R_4 and the carbons to which they are attached form a heterocycloalkyl ring which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, or C_1-C_4 alkanoyl wherein the alkanoyl group is optionally substituted with up to 3 halogen atoms;

$R_{3'}$ is H, $-SO_2-NR'R''$, halogen, or

R_4 and R_3, and the carbons to which they are attached form a benzo ring; or

R_4 and R_3, and the carbons to which they are attached form a 1-oxa-2,3-diazacyclopentyl ring;

R_{10} and R_{11} are independently H or F; or

R_{10}, R_3, and the carbons to which they are attached for a 1,2,5-oxadiazolyl ring; or

R_{10}, R_3, and the carbons to which they are attached form a naphthyl ring.

The compounds of Formula I inhibit β-amyloid peptide release and/or its synthesis and, therefore, are useful in the prevention of Alzheimer's Disease (AD) in patients susceptible to AD and/or in the treatment of patients with AD in order to inhibit further deterioration in their condition. The invention also, encompasses pharmaceutical compositions containing the compounds of Formula I, and methods employing such compounds or compositions in the treatment of cognitive diseases, including Alzheimer's disease.

The invention also provides a method of treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI) and preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia

associated with cortical basal degeneration, age related macular degeneration or diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease and who is in need of such treatment which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

In another aspect, the invention provides methods of preparing the compounds of interest, as well as intermediates useful in preparing the compounds of interest.

Detailed Description of the Invention

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-a, i.e., compounds of formula I wherein

R_1 is phenyl(C_1-C_8 alkyl), naphthyl (C_1-C_8 alkyl), phenyl(C_2-C_8 alkenyl), or naphthyl(C_2-C_8 alkenyl), wherein the cyclic portion of each is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently

C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl(C_1-C_6)alkoxy, pyridyl(C_1-C_6)alkoxy, phenyl(C_1-C_6 alkanoyl) phenyl(C_1-C_4)alkoxy, oxazolyl(C_1-C_4)alkoxy, pyrazolyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, triazolyl, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, -C(O)$NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", -N(R_{16})C(O)-R_{17}, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperidinyl, pyrrolidinyl, phenyl, CN, -SO_2-phenyl, -S(O)$_x$-R_{25}, -(C_1-C_4 alkyl)-S(O)$_x$-R_{25}, -(C_1-C_4 alkyl)-SO_2-phenyl, OH, C_1-C_6 thioalkoxy, C_2-C_6 alkenyl, -O-SO_2-phenyl, or hydroxyalkyl,

wherein the heteroaryl group is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or halogen,

wherein the heterocycloalkyl group is optionally substituted with C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or halogen,

wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_6 alkoxy,

R_{16} is H or C_1-C_6 alkyl;

R_{17} is C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrazinyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, furanyl, C_1-C_6 alkoxy, OH, phenyloxy, pyridyloxy, pyrimidyloxy, pyridazyloxy, pyrazinyloxy, thienyloxy, oxazolyloxy, thiazolyloxy, furanyloxy, phenyl(C_1-C_6)alkoxy, or $-NR_{18}R_{19}$;

R_{18} and R_{19} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, thienyl, furanyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, dioxolanyl, dioxanyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl 1,1-dioxide, tetrahydro-thiopyranyl 1,1-dioxide, or phenyl(C_1-C_6) alkyl;

R_1 is C_3-C_7 cycloalkyl(C_1-C_6 alkyl) wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, OH, alkoxycarbonyl, or C_1-C_6 alkoxy; or

R_1 is C_1-C_{16} alkyl, C_2-C_{16} alkenyl, or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently OH, halogen, C_1-C_6 alkoxy, phenyl, naphthyl, pyridyl, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, $-CO_2$-(C_1-C_6 alkyl), $-NR'R''$, C_1-C_6 thioalkoxy, CN, $-NH-S(O)_x-R_{25}$, $-N(C_1$-C_6 alkyl$)-S(O)_x-R_{25}$, $-S(O)_x-R_{25}$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-N(R_{16})C(O)NR_{16}R_{17}$, or $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$;

wherein the above cyclic portions of the above groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently OH, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, or halogen;

R_{25} is C_1-C_6 alkyl, OH, $NR_{26}R_{27}$;

R_{26} and R_{27} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl(C_1-C_4 alkyl), phenyl, naphthyl, or pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrazinyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, furanyl; or

R_{26}, R_{27} and the nitrogen to which they are attached form a 5, 6, or 7 membered heterocycloalkyl ring;

or

R_1 is thienyl(C_1-C_6 alkyl), pyridyl(C_1-C_6 alkyl), furanyl(C_1-C_6 alkyl), pyrazolyl(C_1-C_6 alkyl), pyrrolyl(C_1-C_6 alkyl), thiazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1,2,3-thiadiazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1,2,4-thiadiazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1,3,4-oxadiazole(C_1-C_6 alkyl), 1,2,4-oxadiazole(C_1-C_6 alkyl), indolyl(C_1-C_6 alkyl), triazolyl(C_1-C_6 alkyl), imidazolyl(C_1-C_6 alkyl), isoxazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzothienyl(C_1-C_6 alkyl), benzofuranyl(C_1-C_6 alkyl), quinolinyl(C_1-C_6 alkyl), imidazo[2,1-b]thiazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzo[c][1,2,5]thiadiazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzoimidazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzooxazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzo[1,2,5]oxadiazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-indazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-benzotriazolyl(C_1-C_6 alkyl), furo[3,2-b]pyridinyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-pyrazolo[3,4-c]pyridinyl(C_1-C_6 alkyl), quinoxalinyl(C_1-C_6 alkyl), or isoquinolinyl(C_1-C_6 alkyl), wherein the cyclic portions of each of the above are optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, phenyl, phenyl(C_1-C_6 alkyl), phenyloxy, pyrazolyl,

imidazolyl, furanyl, thienyl, morpholinyl, $-SO_2$-phenyl, $-SO_2-(C_1-C_6$ alkyl), $-S(O)_x-R_{38}$, $-(C_1-C_4$ alkyl)-$S(O)_x-R_{38}$, CN, C_1-C_6 thioalkoxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, $-NR'R''$, $-C(O)-NR'R''$, pyridyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, or tetrahydrofuranyl,

wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, or CN;

wherein the above heteroaryl and heterocycloalkyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, (C_1-C_6)alkyl, C_1-C_6 thioalkoxy, or C_1-C_4 alkoxy;

R' is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, phenyl, phenyl(C_1-C_4)alkyl, C_1-C_6 alkanoyl, phenyl(C_1-C_6)alkanoyl, pyridyl(C_1-C_4)alkyl, pyrimidyl(C_1-C_4)alkyl, pyridazyl(C_1-C_4)alkyl, pyrazinyl(C_1-C_4)alkyl, thienyl(C_1-C_4)alkyl, oxazolyl(C_1-C_4)alkyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkyl, furanyl(C_1-C_4)alkyl, piperidinyl(C_1-C_4)alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-SO_2$-phenyl, $-SO_2$-pyridyl, $-SO_2$-pyrimidyl, $-SO_2$-pyridazyl, $-SO_2$-pyrazinyl, $-SO_2$-thienyl, $-SO_2$-oxazolyl, $-SO_2$-thiazolyl, $-SO_2$-furanyl, pyridyl(C_1-C_6)alkanoyl, pyrimidyl(C_1-C_6)alkanoyl, pyridazyl(C_1-C_6)alkanoyl, pyrazinyl(C_1-C_6)alkanoyl, thienyl(C_1-C_6)alkanoyl, oxazolyl(C_1-C_6)alkanoyl, thiazolyl(C_1-C_6)alkanoyl, or furanyl(C_1-C_6)alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_6 alkoxy,

wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy,

R'' is H, or C_1-C_6 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with halogen, or

R_1 is 4-oxo-4H-chromenyl(C_1-C_6 alkyl), 2H-chromenyl(C_1-C_6 alkyl), pyrrolidinonyl dione(C_1-C_6 alkyl), pyrrolidinonyl (C_1-C_6 alkyl), isoindolyl dione(C_1-C_6 alkyl), 1,3-dioxolanyl(C_1-C_6 alkyl), dioxanyl(C_1-C_6 alkyl), tetrahydropyranyl(C_1-C_6 alkyl), indolinyl(C_1-C_6 alkyl), 3-oxo-1,3-dihydro-benzo[c]isoxazolyl(C_1-C_6 alkyl), 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazolyl(C_1-C_6 alkyl), 3-oxo-3,4-dihydro-1H-2-oxa-3lambda4-thia-1,4-diaza-naphthyl(C_1-C_6 alkyl), 3,3-dimethyl-3H-indazolyl(C_1-C_6 alkyl), or piperidinyl(C_1-C_6 alkyl), wherein the cyclic portion of each is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, phenyl, phenyl(C_1-C_6 alkyl), phenyloxy, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, morpholinyl, $-SO_2$-phenyl, $-SO_2$-(C_1-C_6 alkyl), $-S(O)_x-R_{as}$, $-(C_1$-C_6 alkyl)$-S(O)_x-R_{as}$, CN, C_1-C_6 thioalkoxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, $-NR'R''$, $-C(O)-NR'R''$, pyridyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, or tetrahydrofuranyl,

wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, or CN;

wherein the above heteroaryl and heterocycloalkyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, (C_1-C_4)alkyl, C_1-C_6 thioalkoxy, or C_1-C_4 alkoxy;

R_2 is H, C_1-C_4 alkyl, or benzyl;

R_3 is H, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, CF_3, CN,

R_4 is H, halogen, C_1-C_6 alkyl optionally substituted with $-CO_2$-(C_1-C_6 alkyl), C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, OCF_3, CN, phenyloxy, isocyanato, $-SO_2$-(C_1-C_6 alkyl), $-NHR'$, $-NR'R''$,

C_1-C_6 alkanoyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridyl, furanyl or thienyl, phenyl, or

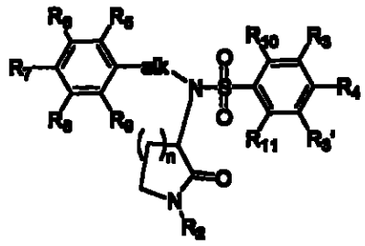
R_3 and R_4 and the carbons to which they are attached form a piperidinyl or pyrrolidinyl ring which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, or C_1-C_4 alkanoyl wherein the alkanoyl group is optionally substituted with up to 3 halogen atoms;

$R_{3'}$ is H, $-SO_2-NR'R''$, or halogen;

or

R_4 and $R_{3'}$ and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

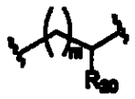
Preferred compounds of formula I include those of formula II,



(II)

wherein

alk is



wherein

m is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

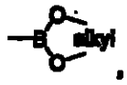
R_{20} is H or methyl; and the alk group is optionally substituted with phenyl;

R_8 is H, C_1-C_6 alkoxy, CF_3, morpholinyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperidinyl, pyrrolidinyl, halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyl optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that

are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy, morpholin-4-yl, phenyl, -O-(CH_2)-C(O)O-(CH_2CH_3), CN, -(C_1-C_4 alkyl)-SO_2-phenyl,

R_6 is H, C_1-C_6 alkoxy, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, CF_3, OCF_3, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, CN, C_2-C_6 alkenyl, wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, or benzyloxy; or

R_5, R_6, and the carbons to which they are attached form a benzo ring, which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or OCF_3;

R_7 is H, OH, C_1-C_6 alkoxy, CO_2H, haloalkyl, CN, triazolyl, tetrazolyl, NO_2, phenyl(C_1-C_6 alkanoyl),  , -O-SO_2-phenyl, -S(O)$_x$-R_{25}, -(C_1-C_4 alkyl)-S(O)$_x$-R_{25}, halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyloxy, CF_3, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, -(C_1-C_4 alkyl)-C(O)$NR_{30}R_{31}$, -O-(C_1-C_4 alkyl)-C(O)$NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", pyridyl, oxazolyl, oxadiazolyl, -N(R_{16})C(O)-R_{17}, thiazolyl(C_1-C_6)alkoxy, pyridyl(C_1-C_6)alkoxy, oxazolyl(C_1-C_4)alkoxy, or pyrazolyl(C_1-C_4)alkoxy, wherein the cyclic portions of the above are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 alkoxy C_1-C_4 alkyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl optionally substituted with 1 or 2 methyls, halogen, C_3-C_6 cycloalkyl (in one aspect, cyclohexyl) or phenyl optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, OH, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, OCF_3, CN, or C_1-C_6 thioalkoxy, or

R_7 is methoxycarbonyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, ethoxy substituted with thiazol-5-yl, wherein the thiazolyl ring is substituted with methyl, -SCH_3, methyl, isopropyl, tert-butyl, isobutyl, F, Br, Cl, CF_3, OCF_3, cyano,

$N(CH_3)_2$, $N(C_2$ alkyl substituted with Cl)$(C_2$ alkyl substituted with Cl), phenyl, phenyl substituted with methyl, benzyloxy, NO_2, $-S(O)-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-C_1-C_6$ alkyl, NH_2, $NH(C_1-C_6$ alkyl), $N(C_1-C_6$ alkyl$)(C_1-C_6$ alkyl), $-N(R_{16})C(O)R_{17}$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, C_1-C_2 haloalkyl, phenyloxy, $-O-SO_2-$(4-chlorophenyl), $-NH-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, thiazolyl substituted with tert-butyl, or OH; wherein

R_{30} and R_{31} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, phenyl C_1-C_6 alkyl, benzyl, phenylalkanoyl, C_2-C_6 alkenyl, C_3-C_6 cycloalkyl, alkynyl, cycloalkenyl, piperidinyl optionally substituted with C_1-C_4 alkyl or C_2-C_6 alkanoyl, pyridyl C_1-C_6 alkyl, pyrazolyl C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkynyl, tetrahydronaphthyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranonyl, cyclohexenyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, naphthyl, quinuclidinyl, 4H-pyranonyl (preferably 3-hydroxy 4H-pyranonyl), 1,4-dioxanyl, tetrahydronaphthyl C_1-C_6 alkyl, tetrahydrofuranyl C_1-C_6 alkyl, cyclohexenyl C_1-C_6 alkyl, pyrrolidinyl C_1-C_6 alkyl, pyrazolyl C_1-C_6 alkyl, naphthyl C_1-C_6 alkyl, quinuclidinyl C_1-C_6 alkyl, 4H-pyranonyl C_1-C_6 alkyl (preferably 3-hydroxy 4H-pyranonyl C_1-C_6 alkyl), pyrazinyl C_1-C_6 alkyl, pyrrolidinyl C_1-C_6 alkyl, furanyl C_1-C_6 alkyl, thienyl C_1-C_6 alkyl, pyrrolyl C_1-C_6 alkyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrolyl C_1-C_6 alkyl, thiazolyl C_1-C_6 alkyl, biphenyl C_1-C_6 alkyl, benzothienyl C_1-C_6 alkyl, furanyl C_1-C_6 alkyl, isoxazolyl C_1-C_6 alkyl, 1,4-dioxanyl C_1-C_6 alkyl, pyridyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, or indolyl,

wherein the alkyl portions of the above are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently NH_2, $NH(C_1-C_6$ alkyl), $N(C_1-C_6$ alkyl$)(C_1-C_6$ alkyl), OH, phenyl, C_1-C_6

thioalkoxy, CN, halogen, or alkoxy optionally substituted with OH or phenyl; or

R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring that is pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, dihydro 1H-indolyl, tetrahydroisoquinolinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl,S,S-dioxide, tetrahydroquinolinyl, or piperazinyl, wherein

the cyclic portions of R_{30} and R_{31} or the heterocyclic ring formed from R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently alkyl, alkoxy, halo, thioalkoxy, OH, NH_2, $NH(C_1-C_6$ alkyl), $N(C_1-C_6$ alkyl)$(C_1-C_6$ alkyl), CF_3, OCF_3, phenyl, 4-halophenyl, $-(C_1-C_4$ alkyl)$-N(H$ or C_1-C_4 alkyl)-phenyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, phenylalkoxy, phenylalkyl, phenylalkanoyl, $-(C_1-C_6$ alkyl)-pyrrolidinyl, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_6$ alkyl), $C(O)N(C_1-C_6$ alkyl)$(C_1-C_6$ alkyl), C_1-C_6 alkoxycarbonyl, C_2-C_6 alkanoyl, pyrazolyl, pyrrolyl, pyridyl, furanyl, morpholinyl, or $-SO_2-(C_1-C_6$ alkyl);

R' is H, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_6 alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen,

R" is H or C_1-C_6 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with halogen;

R_{16} is H or C_1-C_6 alkyl;

R_{17} is C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrazinyl, thienyl, C_1-C_6 alkoxy, OH, phenyloxy, pyridyloxy, pyrimidyloxy, pyridazyloxy, pyrazinyloxy, thienyloxy, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyl C_1-C_6 alkyl, thienyl C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, or phenyl C_1-C_6 alkyl, or $-NR_{18}R_{18}$, wherein the cyclic portions of each of the above are

optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently alkyl, alkoxy, halo, CF_3, OCF_3, CN, NH_2, NH(alkyl), N(alkyl)(alkyl), CO_2H, or C_1-C_6 alkoxycarbonyl;

R_{18} and R_{19} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, thienyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl 1,1-dioxide, tetrahydro-thiopyranyl 1,1-dioxide, isoxazolyl or phenyl(C_1-C_4) alkyl, wherein the cyclic portions of each are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently alkyl, alkoxy, halogen, hydroxyl, CF_3, or OCF_3; or

R_6, R_7, and the carbons to which they are attached form a benzo ring, which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or OCF_3;

R_8 is H, halogen, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, or

R_7 and R_8 are $-O-CH_2CH_2-O-$, or $-O-CH_2-O-$;

R_9 is H; halogen, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, or CN.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-a, i.e., compounds of formula II wherein R_2, R_{10} and R_{11} are simultaneously H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-b, i.e., compounds of formula II-a wherein

R_3 is H, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or CN,

R_4 is halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", or C_1-C_4 alkanoyl,

$R_{3'}$ is H, $-SO_2-NR'R"$, or halogen; or

R_4 and $R_{3'}$ and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-c, i.e., compounds of formula II-b wherein

R_6 is H, C_1-C_6 alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, benzyloxy, phenyloxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, C_1-C_4 alkyl, CN, C_2-C_6 alkenyl, wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy,

R_7 is H, OH, C_1-C_4 alkoxy, halogen, C_1-C_4 alkyl, CF_3, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-NHR'$, $-NR'R''$, $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$, phenyl optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy, OCF_3, CN, C_1-C_4 thioalkoxy,

R_{16} is H or C_1-C_6 alkyl;

R_{17} is C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, pyrimidyl, thienyl, C_1-C_6 alkoxy, OH, phenyloxy, pyridyloxy, pyrimidyloxy, thienyloxy, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, or $NR_{18}R_{19}$;

R_{18} and R_{19} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, thienyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl 1,1-dioxide, tetrahydro-thiopyranyl 1,1-dioxide, or phenyl(C_1-C_4) alkyl;

R_{30} and R_{31} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, benzyl, pyridyl, thiazolyl, oxazolyl, or indolyl, or R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form a azepanyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, or thiomorpholinyl 1,1-dioxide, or

R_6, R_7, and the carbons to which they are attached form a benzo ring, which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or OCF_3;

R_8 is H, halogen, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, or

R_7 and R_8 are $-O-CH_2CH_2-O-$, or $-O-CH_2-O-$; and

R_9 is H, halogen, C_1-C_2 alkoxy, C_1-C_2 alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-d, i.e., compounds of formula II-b wherein

R_7 is thiazolyl(C_1-C_6)alkoxy, phenyloxy, -O-SO_2-phenyl, pyridyl(C_1-C_6)alkoxy, oxazolyl(C_1-C_4)alkoxy, pyrazolyl(C_1-C_4)alkoxy, wherein

the thiazolyl, pyridyl, oxazolyl, and pyrazolyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 thioalkoxy, or halogen;

the phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy, OCF_3, CN, C_1-C_4 thioalkoxy, or

R_8 is H, halogen, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl;

R_7 and R_8 are -O-CH_2CH_2-O-, or -O-CH_2-O-;

R_9 is H, halogen, C_1-C_2 alkoxy, C_1-C_2 alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-e, i.e., compounds of formula II-c wherein

R_4 is halogen, C_1-C_4 alkoxy (in one aspect, methoxy or ethoxy), C_1-C_4 alkyl (in one aspect, methyl), CF_3, OCF_3, CN, -NHR', or C_1-C_4 thioalkoxy (in one aspect, thiomethoxy or thioethoxy); and

R_6, R_7, and the carbons to which they are attached form a benzo ring, which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or OCF_3. In another aspect, the phenyl ring is unsubstituted.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-f, i.e., compounds of formula II-c wherein

VIII-f R_6 and R_8 are independently H, C_1-C_4 alkyl, halogen, C_2-C_6 alkenyl C_1-C_4 alkoxy, or phenyloxy wherein the phenyl is

optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy; and

R_7 is H, OH, C_1-C_4 alkoxy, halogen, C_1-C_4 alkyl, CF_3, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-NHR'$, $-NR'R''$, $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$, OCF_3, CN, C_1-C_4 thioalkoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-g, i.e., compounds of formula II-f wherein R_4 and R_5, and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-h, i.e., compounds of formulas II-f, or II-g wherein

R_3, R_4, R_5, and R_8 are H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-i, i.e., compounds of formulas II-c, II-f, or II-g wherein

R_3 is H, F or Cl; and

R_4 is H, CN, methyl, C_2-C_4 alkenyl, or phenyloxy wherein the phenyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-j, i.e., compounds of formulas II-c, II-f, II-g, II-h, or II-i wherein

alk is $-CH_2-$, or $-CH(CH_3)-$.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-k, i.e., compounds of formulas II-f, II-g, II-h, or II-i wherein R_7 is $-C(O)NR_{30}R_{31}$.

42.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-l, i.e., compounds of formula II-c wherein

n is 3;

R_3 is H, halogen, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, CF_3, or CN,

R_4 is halogen, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", or C_1-C_4 alkanoyl,

$R_{3'}$ is H, or halogen; or

R_4 and $R_{3'}$ and the carbons to which they are attached form a benzo ring; and

R_7 and R_8 are $-O-CH_2CH_2-O-$, or $-O-CH_2-O-$.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-m, i.e., compounds of formula II-l wherein R_4 is F, Cl, Br, I or methyl. In another aspect, R_4 is Cl or Br. In still another aspect, at least one of R_3 and $R_{3'}$ is H. In yet another aspect, R_4 if F or Cl. Still more preferably, R_4 is F or Cl and R_3, $R_{3'}$, R_{10}, and R_{11} are all H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-n, i.e., compounds of formula II-l wherein R_4 and $R_{3'}$ and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-o, i.e., compounds of formulas II-l, II-m, or II-n wherein R_3 is H, F, Cl, C_1-C_2 alkyl, C_1-C_2 alkoxy, CF_3, or CN.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-p, i.e., compounds of formulas II-l, II-m, II-n, or II-o wherein alk is $-CH_2-$, or $-CH(CH_3)-$.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-q, i.e., compounds of formula II wherein

R_5 is H;

R_6, R_7 together are $-O-CH_2-O-$, or $-O-CH_2CH_2-O-$; or

R_6 and R_7 together form a phenyl group which is optionally substituted with methoxy;

R_8 is H; and

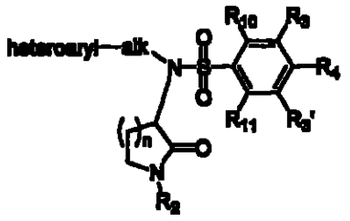
R_9 is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-r, i.e., compounds of formula II-q wherein R_4 is methyl, F, Cl or CF_3. In another aspect, R_3 is H. In still another aspect, $R_{3'}$ is also H. In yet still another aspect, R_8, R_{10}, and R_{11} are H. In yet another aspect, R_4 is F or Cl. In still another aspect, R_4 is Cl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula II-s, i.e., compounds of formula II-q wherein R_4 is H. In another aspect, at least one of R_3 and $R_{3'}$ is not H. In another aspect, neither of R_3 nor $R_{3'}$ is H.

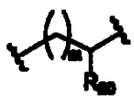
In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula II-t, i.e., compounds of formula II-c, wherein R5, R6, R7, R8, and R9 are all independently halogen. In another aspect, the halogens are the same. In still another aspect, the halogen is F.

Other preferred compounds of formulas I or I-a are those of formula III



(III)

alk is



wherein

m is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

R_{20} is H or methyl;

heteroaryl is thienyl, pyridyl, furanyl, pyrazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, indolyl, triazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, quinolinyl, or imidazo[2,1-b]thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyl, phenyl(C_1-C_6 alkyl), phenyloxy, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, $-SO_2$-phenyl, CN, C_1-C_6 thioalkoxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, $-NR'R''$, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, or tetrahydrofuranyl,

wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or CN;

wherein the pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, and thienyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, or (C_1-C_4)alkyl;

wherein R' is H, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_6 alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen,

wherein R'' is H, or C_1-C_6 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-a, i.e., compounds of formula III wherein

R_2 is H, methyl, or benzyl; and

R_{10} and R_{11} are simultaneously H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-b, i.e., compounds of formula III-a wherein
R_3 is H, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or CN,
R_4 is halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", or C_1-C_4 alkanoyl, and
$R_{3'}$ is H, $-SO_2$-NR'R", or halogen; or
R_4 and $R_{3'}$ and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-c, i.e., compounds of formula III-b wherein R_4 is halogen, methoxy, methyl, CF_3, OCF_3, or CN; and
$R_{3'}$ is H, or halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-d, i.e., compounds of formula III-c wherein
m is 0, 1, 2, 3, or 4;
heteroaryl is thienyl, pyridyl, furanyl, pyrazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, or triazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyl, phenyl(C_1-C_4 alkyl), phenyloxy, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, $-SO_2$-phenyl, CN, C_1-C_4 thioalkoxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, -NR'R", piperidinyl, wherein
the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or CN;
the pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, and thienyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, or (C_1-C_4)alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-e, i.e., compounds of formula III-d wherein
m is 0, 1, or 2;

heteroaryl is thienyl, pyridyl, furanyl, pyrazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, or triazolyl, wherein each is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyl, benzyl, phenyloxy, pyrazolyl, -SO_2-phenyl, CN, C_1-C_4 thioalkoxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, -NR'R", piperidinyl, wherein
the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or CN;
the pyrazolyl, is optionally substituted with 1, or 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, or (C_1-C_4)alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-f, i.e., compounds of formula III-e wherein
m is 0;
heteroaryl is thienyl, pyridyl, furanyl, pyrazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, or triazolyl, wherein each is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyl, benzyl, phenyloxy, pyrazolyl, -SO_2-phenyl, CN, C_1-C_4 thioalkoxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, -NR'R", piperidinyl, wherein
the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or CN;
the pyrazolyl, is optionally substituted with 1, or 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, or (C_1-C_4)alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-f1, i.e., compounds of formula III-e wherein
m is 2;
heteroaryl is thienyl, pyridyl, furanyl, pyrazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, or triazolyl, wherein each is optionally

substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyl, benzyl, phenyloxy, pyrazolyl, -SO_2-phenyl, CN, C_1-C_4 thioalkoxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, -NR'R", piperidinyl, wherein
the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or CN;
the pyrazolyl, is optionally substituted with 1, or 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, or (C_1-C_4)alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-g, i.e., compounds according to anyone of formulas III, III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, or III-f1 wherein n is 1. In another aspect, n is 2. In still another aspect, n is 3.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-h, i.e., compounds according to formula III-b wherein
m is 0, 1, 2, or 3;
heteroaryl is indolyl, benzothienyl, benzofuranyl, quinolinyl, or imidazo[2,1-b]thiazolyl, wherein each is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyl, benzyl, phenyloxy, pyrazolyl, -SO_2-phenyl, CN, C_1-C_4 thioalkoxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, -NR'R", piperidinyl, wherein
the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or CN;
the pyrazolyl, is optionally substituted with 1, or 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, or (C_1-C_4)alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-i, i.e., compounds according to formula III-h wherein

m is 0 or 1;

heteroaryl is indolyl, benzothienyl, benzofuranyl, quinolinyl, or imidazo[2,1-b]thiazolyl, wherein each is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyl, benzyl, phenyloxy, pyrazolyl, $-SO_2$-phenyl, CN, C_1-C_4 thioalkoxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, -NR'R", piperidinyl, wherein

the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or CN;

the pyrazolyl, is optionally substituted with 1, or 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, or (C_1-C_4)alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-i, i.e., compounds according to formula III-h wherein

m is 2;

heteroaryl is indolyl, benzothienyl, benzofuranyl, quinolinyl, or imidazo[2,1-b]thiazolyl, wherein each is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyl, benzyl, phenyloxy, pyrazolyl, $-SO_2$-phenyl, CN, C_1-C_4 thioalkoxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, -NR'R", piperidinyl, wherein

the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or CN;

the pyrazolyl, is optionally substituted with 1, or 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, or (C_1-C_4)alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-i1, i.e., compounds according to formula III-b, wherein

R_1 is benzoimidazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzooxazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzo[1,2,5]oxadiazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-indazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-benzotriazolyl(C_1-C_6 alkyl), furo[3,2-b]pyridinyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-pyrazolo[3,4-c]pyridinyl(C_1-C_6 alkyl), quinoxalinyl(C_1-C_6 alkyl), or isoquinolinyl(C_1-C_6 alkyl), wherein the cyclic portions of each of the above are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, CF_3, OCF_3, phenyl, phenyl(C_1-C_6 alkyl), phenyloxy, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, morpholinyl, $-SO_2$-phenyl, $-SO_2$-(C_1-C_6 alkyl), $-S(O)_x$-R_{33}, -(C_1-C_4 alkyl)-$S(O)_x$-R_{33}, CN, C_1-C_6 thioalkoxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, pyridyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, or tetrahydrofuranyl,

wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, or CN;

wherein the above heteroaryl and heterocycloalkyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, (C_1-C_4)alkyl, C_1-C_6 thioalkoxy, or C_1-C_4 alkoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-i2, i.e., compounds according to formula III-i1, wherein R_1 is benzoimidazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzooxazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzo[1,2,5]oxadiazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-indazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-benzotriazolyl(C_1-C_6 alkyl), furo[3,2-b]pyridinyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl(C_1-C_6

alkyl), 1H-pyrazolo[3,4-c]pyridinyl(C_1-C_6 alkyl), quinoxalinyl(C_1-C_6 alkyl), or isoquinolinyl(C_1-C_6 alkyl), wherein the cyclic portions of each of the above are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, CF_3, OCF_3, CN, C_1-C_6 thioalkoxy, or C_1-C_6 alkoxycarbonyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-i3, i.e., compounds according to formula III-b, wherein R_1 is benzoimidazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzooxazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzo[1,2,5]oxadiazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-indazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-benzotriazolyl(C_1-C_6 alkyl), furo[3,2-b]pyridinyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-pyrazolo[3,4-c]pyridinyl(C_1-C_6 alkyl), quinoxalinyl(C_1-C_6 alkyl), or isoquinolinyl(C_1-C_6 alkyl), wherein the cyclic portions of each of the above are optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, CF_3, OCF_3, -NR'R", or -C(O)-NR'R", wherein R' is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, phenyl, phenyl(C_1-C_4)alkyl, C_1-C_6 alkanoyl, phenyl(C_1-C_6)alkanoyl, pyridyl(C_1-C_4)alkyl, pyrimidyl(C_1-C_4)alkyl, pyridazyl(C_1-C_4)alkyl, pyrazinyl(C_1-C_4)alkyl, thienyl(C_1-C_4)alkyl, oxazolyl(C_1-C_4)alkyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkyl, furanyl(C_1-C_4)alkyl, piperidinyl(C_1-C_4)alkyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-phenyl, -SO_2-pyridyl, -SO_2-pyrimidyl, -SO_2-pyridazyl, -SO_2-pyrazinyl, -SO_2-thienyl, -SO_2-oxazolyl, -SO_2-thiazolyl, -SO_2-furanyl, pyridyl(C_1-C_6)alkanoyl, pyrimidyl(C_1-C_6)alkanoyl, pyridazyl(C_1-C_6)alkanoyl, pyrazinyl(C_1-C_6)alkanoyl, thienyl(C_1-C_6)alkanoyl, oxazolyl(C_1-C_6)alkanoyl, thiazolyl(C_1-C_6)alkanoyl, or furanyl(C_1-C_6)alkanoyl, wherein the alkyl portion of

the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_6 alkoxy, wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, and R" is H, or C_1-C_6 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-i4, i.e., compounds according to formula III-i3, wherein R' is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, phenyl, phenyl(C_1-C_4)alkyl, C_1-C_4 alkanoyl, phenyl(C_1-C_4)alkanoyl, pyridyl(C_1-C_4)alkyl, pyrimidyl(C_1-C_4)alkyl, pyridazyl(C_1-C_4)alkyl, pyrazinyl(C_1-C_4)alkyl, thienyl(C_1-C_4)alkyl, oxazolyl(C_1-C_4)alkyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkyl, furanyl(C_1-C_4)alkyl, piperidinyl(C_1-C_4)alkyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-phenyl, pyridyl(C_1-C_6)alkanoyl, thienyl(C_1-C_4)alkanoyl, oxazolyl(C_1-C_4)alkanoyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkanoyl, or furanyl(C_1-C_4)alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_4 alkoxy, wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, and R" is H, or C_1-C_4 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-i5, i.e., compounds according to formula III-i4, wherein R' is H, C_1-C_6 alkyl, cyclopropyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, C_1-C_4 alkanoyl, phenyl(C_1-C_4)alkanoyl, pyridyl(C_1-C_4)alkyl, pyrimidyl(C_1-C_4)alkyl, pyrazinyl(C_1-C_4)alkyl, thienyl(C_1-C_4)alkyl, oxazolyl(C_1-C_4)alkyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkyl, furanyl(C_1-C_4)alkyl, piperidinyl(C_1-C_4)alkyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-phenyl, pyridyl(C_1-C_4)alkanoyl, thienyl(C_1-C_4)alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and

alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_4 alkoxy, wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, and R" is H, or C_1-C_4 alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-i6, i.e., compounds according to formula III-i5, wherein R' is H, C_1-C_6 alkyl, cyclopropyl, cyclohexyl, phenyl, or benzyl, wherein the alkyl portion of the alkyl group is optionally substituted with halogen or C_1-C_4 alkoxy, and wherein the groups are optionally substituted with C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, CF_3, or OCF_3 and R" is H, or C_1-C_4 alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-i7, i.e., compounds according to formula III-i5, wherein R' is C_1-C_4 alkanoyl, phenyl(C_1-C_4)alkanoyl, pyridyl(C_1-C_4)alkyl, pyrimidyl(C_1-C_4)alkyl, pyrazinyl(C_1-C_4)alkyl, thienyl(C_1-C_4)alkyl, oxazolyl(C_1-C_4)alkyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkyl, furanyl(C_1-C_4)alkyl, piperidinyl(C_1-C_4)alkyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-phenyl, pyridyl(C_1-C_4)alkanoyl, thienyl(C_1-C_4)alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_4 alkoxy, wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, and R" is H, or C_1-C_4 alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-i8, i.e., compounds according to formula III-i5, wherein R' is H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_4 alkanoyl, phenyl(C_1-C_4)alkanoyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-phenyl, pyridyl(C_1-C_4)alkanoyl, orthienyl(C_1-C_4)alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_4 alkoxy, wherein the aryl, and heteroaryl

groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, and R'' is H, or C_1-C_4 alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-i9, i.e., compounds according to formula III-i5, wherein R' is H, C_1-C_4 alkyl, pyridyl(C_1-C_4)alkyl, pyrimidyl(C_1-C_4)alkyl, pyrazinyl(C_1-C_4)alkyl, thienyl(C_1-C_4)alkyl, oxazolyl(C_1-C_4)alkyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkyl, furanyl(C_1-C_4)alkyl, piperidinyl(C_1-C_4)alkyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-phenyl, pyridyl(C_1-C_4)alkanoyl, thienyl(C_1-C_4)alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_4 alkoxy, wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, and R'' is H, or C_1-C_4 alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-i10, i.e., compounds according to any one of formulas III-i, III-i1, III-i2, III-i3, III-i4, III-i5, III-i6, III-i7, III-i8, or III-i9, wherein R_{10}, R_{11}, and R_3, are all H. Preferably, at least one of R_3 and R_4 is halogen. More preferably, n is 2 or 3. Still more preferably, n is 3.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-j, i.e., compounds according to formula I-a wherein

R_1 is phenyl(C_2-C_6 alkenyl) or naphthyl(C_2-C_6 alkenyl), wherein the cyclic portion of each is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl(C_1-C_6)alkoxy, pyridyl(C_1-C_6)alkoxy, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, oxazolyl(C_1-C_4)alkoxy, pyrazolyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, -NHR', -NR'R'', morpholinyl, thiomorpholinyl,

14

thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperidinyl, pyrrolidinyl, phenyl, CN, $-SO_2$-phenyl, $-(C_1-C_4$ alkyl)$-SO_2$-phenyl, OH, C_1-C_6 thioalkoxy, C_2-C_6 alkenyl,or $-O-SO_2$-phenyl, wherein

the heteroaryl group is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or halogen,

the heterocycloalkyl group is optionally substituted with C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or halogen,

the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy,

R' is H, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_4 alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen, or C_1-C_6 alkoxy,

R" is H or C_1-C_6 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-k, i.e., compounds according to formula I-j wherein

R_3 is H, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or CN;

R_4 is halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", or C_1-C_4 alkanoyl,

R_3' is H, $-SO_2-NR'R"$, or halogen; or

R_4 and R_3' and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-l, i.e., compounds according to formula III-k wherein

R_1 is phenyl(C_3-C_6 alkenyl) wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently

C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkoxy, pyridyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, oxazolyl(C_1-C_4)alkoxy, pyrazolyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, morpholinyl, NH_2, NH(C_1-C_4)alkyl, N(C_1-C_4)alkyl(C_1-C_4)alkyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, phenyl, CN, OH, C_1-C_4 thioalkoxy, C_2-C_6 alkenyl, wherein

the heteroaryl group is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or halogen,

the heterocycloalkyl group is optionally substituted with C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or halogen,

the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-m, i.e., compounds according to formula III-l wherein

R_9 is H, methyl, or benzyl;

R_{10} and R_{11} are simultaneously H; and

R_1 is phenyl(C_3-C_6 alkenyl) wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, NH_2, NH(C_1-C_4)alkyl, N(C_1-C_4)alkyl(C_1-C_4)alkyl, phenyl, CN, OH, C_1-C_4 thioalkoxy, C_2-C_6 alkenyl, wherein

the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-n, i.e., compounds according to formula III-m wherein

R_2 is H; R_3 is H, halogen, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, CF_3, or CN;

R_4 is halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", or C_1-C_4 alkanoyl,

$R_{3'}$ is H, or halogen; or

R_4 and $R_{3'}$ and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-o, i.e., compounds according to formula III-n wherein R_4 is halogen; and R_3 is H, halogen, methyl or methoxy. In another aspect, R_4 is Cl. In another aspect, R_3 is H or halogen. /In still another aspect, R_4 is Cl, and R_3 is H or halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-p, i.e., compounds according to formula III-n wherein R_4 and $R_{3'}$ and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

In another aspect, the invention provides compounds of formula III-q, i.e., compounds according to any one of formulas III-j, III-k, III-l, III-m, III-n, III-o, or III-p wherein

n is 1. In another aspect, n is 2. In still another aspect, n is 3.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula I-b, i.e., compounds of formula I wherein

R_2 is H, methyl, or benzyl;

R_{10} and R_{11} are simultaneously H;

R_3 is H, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or CN,

R_4 is halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", or C_1-C_6 alkanoyl,

$R_{3'}$ is H, $-SO_2$-NR'R", or halogen; or

R_4 and $R_{3'}$ and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-c, i.e., compounds of formula I-b wherein

R_1 is C_1-C_{14} alkyl, C_2-C_{16} alkenyl, or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently OH, halogen, C_1-C_6 alkoxy, phenyl, naphthyl, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, phenyl(C_1-C_4)alkyl, pyridyl, thienyl, $-CO_2$-(C_1-C_6 alkyl), -NR'R", C_1-C_6 thioalkoxy, OH, $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-NH-S(O)_x-R_{25}$, $-N(C_1-C_6$ alkyl) $-S(O)_x-R_{25}$, CN, or $-S(O)_x-R_{25}$, wherein the above phenyl and naphthyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently OH, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, or halogen;

x is 0, 1, or 2;

R_{16} is H or C_1-C_6 alkyl;

R_{17} is C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrazinyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, furanyl, C_1-C_6 alkoxy, OH, phenyloxy, pyridyloxy, pyrimidyloxy, pyridazyloxy, pyrazinyloxy, thienyloxy, oxazolyloxy, thiazolyloxy, furanyloxy, phenyl(C_1-C_6)alkoxy, or $-NR_{18}R_{19}$;

R_{18} and R_{19} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl,

thiomorpholinyl, thiomorpholinyl 1,1-dioxide, tetrahydro-thiopyranyl 1,1-dioxide, or phenyl(C_1-C_4) alkyl;

R_{25} is C_1-C_6 alkyl, OH, $NR_{26}R_{27}$;

R_{26} and R_{27} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl(C_1-C_4 alkyl), phenyl, naphthyl or pyridyl, pyrimidyl, thienyl, furanyl or quinolinyl; or

R_{26}, R_{27} and the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring, which contains 2 to 7 carbon atoms, and

R_{30} and R_{31} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, benzyl, pyridyl, thiazolyl, oxazolyl, or indolyl, or

R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form a azepanyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, or thiomorpholinyl 1,1-dioxide.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-d, i.e., compounds of formula I-c wherein R_4 is halogen; and R_3 is H, halogen, methyl or methoxy. In another aspect, R_4 is Cl. In another aspect, R_3 is H or halogen. In still another aspect, R_4 is Cl, and R_3 is H or halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-e, i.e., compounds of formula I-c wherein R_4 and R_3, and the carbons to which they are attached form a benzo ring. In another aspect, R_4 and R_3, and the carbons to which they are attached form a benzo ring and R_3 is H, halogen, methyl or methoxy.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula I-f, i.e., compounds according to any one of formulas I-c, I-d, or I-e wherein

R_1 is C_1-C_{14} alkyl (in another aspect, C_1-C_{10} alkyl, in still another aspect, C_1-C_8 alkyl, in yet still another aspect, C_1-C_6 alkyl), which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently OH, halogen, C_1-C_8 alkoxy, phenyl, naphthyl, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, $-CO_2$-(C_1-C_4 alkyl), $-NR'R''$, C_1-C_4 thioalkoxy, OH, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$, $-NH-S(O)_x-R_{25}$, $-N(C_1-C_8$ alkyl) $-S(O)_x-R_{25}$, CN, or $-S(O)_x-R_{25}$;

wherein the above phenyl and naphthyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently OH, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, or halogen

x is 0, 1, or 2;

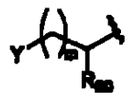
R_{25} is C_1-C_8 alkyl, OH, $NR_{26}R_{27}$;

R_{26} and R_{27} are independently H, C_1-C_8 alkyl, phenyl(C_1-C_4 alkyl), phenyl, naphthyl pyridyl, pyrimidyl, thienyl, furanyl or quinolinyl; or

R_{26}, R_{27} and the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring selected from piperidinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, and piperazinyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula I-g, i.e., compounds according to any one of formulas I-d, I-e, or I-f wherein

R_1 is



wherein

m is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

R_{20} is H or methyl;

Y is halogen, C_1-C_4 alkoxy, benzyloxy, phenyloxy, $-CO_2-(C_1-C_4$ alkyl), $-NR'R''$, C_1-C_4 thioalkoxy, OH, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$, or $-S(O)_x-R_{25}$;

wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently OH, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, or halogen;

x is 0, 1, or 2;

R_{25} is C_1-C_6 alkyl, OH, $NR_{26}R_{27}$;

R_{26} and R_{27} are independantly H, C_1-C_6 alkyl, phenyl(C_1-C_4 alkyl), phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidyl, thienyl, or furanyl; or

R_{26}, R_{27} and the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring selected from piperidinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, and piperazinyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula I-G1, i.e., compounds of formula I-G wherein Y is $-CO_2-(C_1-C_4$ alkyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-h, i.e., compounds according formula I-g wherein R_{26} and R_{27} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl(C_1-C_4 alkyl), phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidyl, thienyl, or furanyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-i, i.e., compounds according formula I-g, wherein R_{26}, R_{27} and the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring selected from piperidinyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, and piperazinyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-j, i.e., compounds according formula I-g wherein R_{30} and R_{31} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, benzyl, pyridyl, thiazolyl, oxazolyl, or indolyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-k, i.e., compounds according formula I-g wherein R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form a azepanyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, or thiomorpholinyl 1,1-dioxide.

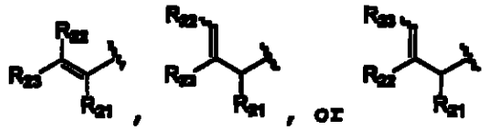
In another aspect, the invention provides compounds of formula I-l, i.e., compounds according to any one of formulas I-c, I-d, I-e wherein

R_1 is C_2-C_{16} alkenyl which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently OH, halogen, C_1-C_6 alkoxy, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, phenyl(C_1-C_4)alkyl, pyridyl, pyrimidyl, furanyl, thienyl, indolyl, -CO_2-(C_1-C_4 alkyl), -NR'R", C_1-C_4 thioalkoxy, or OH,

wherein the above phenyl and naphthyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently OH, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, or halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-m, i.e., compounds of formula I-l wherein

R_1 is



wherein

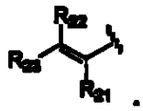
R_{21} and R_{22} are independently H or C_1-C_6 alkyl;

R_{23} is H, -C(O)$NR_{30}R_{31}$, -CO_2-(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_6 alkyl, phenyl, naphthyl, benzyl, pyridyl, pyrimidyl, furanyl, or thienyl;

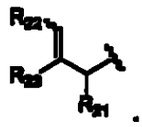
R_{30} and R_{31} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, benzyl, pyridyl, thiazolyl, oxazolyl, or indolyl, or

R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form a azepanyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, or thiomorpholinyl 1,1-dioxide,.

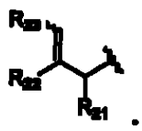
In another aspect, the invention provides compounds of formula I-n, i.e., compounds of formula I-m wherein R_1 is



In another aspect, the invention provides compounds of formula I-o, i.e., compounds of formula I-m wherein R_1 is



In another aspect, the invention provides compounds of formula I-p, i.e., compounds of formula I-m wherein R_1 is



In still another aspect, the invention provides compounds of formula I-q, i.e., compounds according to any one of formulas I-m, I-n, I-o, or I-p wherein R_{23} is $-C(O)NR_{30}R_{31}$.

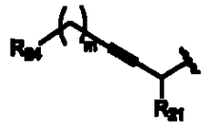
In yet another aspect, the invention provides compounds of formula I-q1, i.e., compounds of formula I-p wherein R_{23} is $-CO_2-(C_1-C_4$ alkyl).

In still another aspect, the invention provides compounds of formula I-r, i.e., compounds according to any one of formulas I-c, I-d, or I-e wherein

R_1 is C_2-C_6 alkynyl, which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independantly halogen, C_1-C_6 alkoxy, phenyl, naphthyl, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, -CO_2-(C_1-C_4 alkyl), -NR'R", C_1-C_4 thioalkoxy, or OH, wherein the above phenyl and naphthyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are indspendantly OH, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, or halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-s, i.e., compounds of formula I-r wherein

R_1 is



wherein

m is 0, 1, or 2;

R_{21} is H or methyl;

R_{24} is H, halogen, C_1-C_6 alkoxy, phenyl, naphthyl, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, -CO_2-(C_1-C_4 alkyl), -NR'R", C_1-C_4 thioalkoxy, or OH, wherein the above phenyl and naphthyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independantly OH, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, or halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-t, i.e., compounds of formula I-m wherein

R_1 is



wherein

m is 0, 1, or 2;

R_{21} is H or methyl;

R_{24} is H, halogen, C_1-C_6 alkoxy, phenyl, naphthyl, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, -CO_2-(C_1-C_4 alkyl), -NR'R", C_1-C_4 thioalkoxy, or OH, wherein the above phenyl and naphthyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently OH, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, or halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-u, i.e., compounds according to any one of formulas I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-I, I-j, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, or I-r wherein n is 1. In another aspect, n is 2. In still another aspect, n is 3.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-v, i.e., compounds of formula I-b wherein

R_1 is C_3-C_7 cycloalkyl(C_1-C_4 alkyl) wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, OH, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, CO_2H, or C_1-C_6 alkoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-w, i.e., compounds of formula I-v wherein R_4 is halogen; and R_3 is H, halogen, methyl or methoxy. In another aspect, R_4 is Cl. In another aspect, R_3 is H or halogen. In still another aspect, R_4 is Cl, and R_3 is H or halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-x, i.e., compounds of formula I-v wherein R_4 and R_3, and the carbons to which they are attached form a benzo ring. In another aspect, R_4 and R_3, and the carbons to which they are

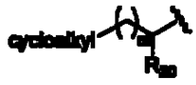
attached form a benzo ring and R_3 is H, halogen, methyl or methoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-y, i.e., compounds according to any one of formulas I-w or I-x wherein

R_1 is cyclopropyl(C_1-C_4 alkyl), cyclopentyl(C_1-C_4 alkyl), or cyclohexyl(C_1-C_4 alkyl), wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, OH, C_1-C_4 alkoxycarbonyl,or C_1-C_4 alkoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-z, i.e., compounds according to any one of formulas I-v, I-w, or I-x,

R_1 is of the formula:



wherein

m is 0, 1, 2, or 3;

R_{20} is H or methyl; and

cycloalkyl is C_3-C_7 cycloalkyl wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, OH, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, or C_1-C_6 alkoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-aa, i.e., compounds formula I-z wherein

cycloalkyl is cyclopropyl, cyclopentyl, or cyclohexyl, wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, OH, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, or C_1-C_4 alkoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-bb, i.e., compounds according to any one of formulas I-v, I-w, I-x, I-y, I-z, or I-aa wherein n is 1. In another aspect, n is 2. In still another aspect, n is 3.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula I-bb1, i.e., compounds of formula I-bb wherein cycloalkyl is cyclopropyl, which is optionally substituted as described above.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula I-bb2, i.e., compounds of formula I-bb wherein cycloalkyl is cyclopentyl, which is optionally substituted as described above.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula I-bb3, i.e., compounds of formula I-bb wherein cycloalkyl is cyclohexyl, which is optionally substituted as described above.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-cc, i.e., compounds of any one of formulas I-bb, I-bb1, I-bb2, or I-bb3, wherein m is 0 or 1.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-cc1, i.e., compounds of any one of formulas I-bb, I-bb1, I-bb2, or I-bb3, wherein m is 1 or 2.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-dd, i.e., compounds of formula I-b wherein R_1 is 4-oxo-4H-chromen-3-yl(C_1-C_4 alkyl), 2H-chromen-3-yl(C_1-C_4 alkyl), pyrrolidinonyl dione(C_1-C_4 alkyl), isoindol-2-yl dione(C_1-C_4 alkyl), 1,3-dioxolan-2-yl(C_1-C_4 alkyl), dioxanyl(C_1-C_4 alkyl), or tetrahydropyran-2-yl(C_1-C_4

alkyl), wherein the cyclic portion of each is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, or halogen; and R_2 is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-ee, i.e., compounds of formula I-dd wherein R_4 is halogen; and R_3 is H, halogen, methyl or methoxy. In another aspect, R_4 is Cl. In another aspect, R_3 is H or halogen. In still another aspect, R_4 is Cl, and R_3 is H or halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-ff, i.e., compounds of formula I-dd wherein R_4 and R_3, and the carbons to which they are attached form a benzo ring. In another aspect, R_4 and R_3, and the carbons to which they are attached form a benzo ring and R_3 is H, halogen, methyl or methoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-gg, i.e., compounds according to any one of formulas I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, or I-l wherein n is 1. In another aspect, n is 2. In still another aspect, n is 3.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-hh, i.e., compounds of formula I-f wherein R_1 is of the formula:



wherein

m is 0, 1, 2, or 3;

R_{20} is H or methyl; and

heterocycloalkyl is 4-oxo-4H-chromen-3-yl, 2H-chromen-3-yl, pyrrolidinonyl dione, isoindol-2-yl dione, 1,3-dioxolan-

2-yl, dioxanyl, or tetrahydropyran-2-yl, wherein the cyclic portion of each is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, or halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-ii, i.e., compounds of formula I-g wherein m is 0 or 1. In another aspect, m is 0 or 1 and heterocycloalkyl is isoindol-2-yl dione.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-ii1, i.e., compounds of formula I-g wherein m is 1 or 2. In another aspect, m is 1 or 2 and heterocycloalkyl is isoindol-2-yl dione.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-ii2, i.e., compounds of formula I-b, wherein R_1 is 3-oxo-1,3-dihydro-benzo[c]isoxazolyl(C_1-C_4 alkyl), 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazolyl(C_1-C_4 alkyl), 3-oxo-3,4-dihydro-1H-2-oxa-3lambda4-thia-1,4-diaza-naphthyl(C_1-C_4 alkyl), 3,3-dimethyl-3H-indazolyl(C_1-C_4 alkyl), or piperidinyl(C_1-C_4 alkyl), wherein the cyclic portion of each is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, OCF_3, phenyl, phenyl(C_1-C_4 alkyl), phenyloxy, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, morpholinyl, $-SO_2$-phenyl, $-SO_2$-(C_1-C_6 alkyl), $-S(O)_x$-R_{ss}, -(C_1-C_4 alkyl)-$S(O)_x$-R_{ss}, CN, C_1-C_4 thioalkoxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, -NR'R", -C(O)-NR'R", pyridyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, or tetrahydrofuranyl, wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, or CN; wherein the above heteroaryl and heterocycloalkyl groups are optionally

substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, (C_1-C_4)alkyl, C_1-C_6 thioalkoxy, or C_1-C_4 alkoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-ii3, i.e., compounds of formula I-ii2, wherein R_1 is R_1 is 3-oxo-1,3-dihydro-benzo[c]isoxazolyl$(C_1-C_2$ alkyl), 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazolyl$(C_1-C_2$ alkyl), 3-oxo-3,4-dihydro-1H-2-oxa-3lambda4-thia-1,4-diaza-naphthyl$(C_1-C_2$ alkyl), or 3,3-dimethyl-3H-indazolyl$(C_1-C_2$ alkyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-ii4, i.e., compounds of formula I-ii3, wherein R' is H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, phenyl, phenyl(C_1-C_4)alkyl, C_1-C_8 alkanoyl, phenyl(C_1-C_8)alkanoyl, pyridyl(C_1-C_4)alkyl, pyrimidyl(C_1-C_4)alkyl, pyridazyl(C_1-C_4)alkyl, pyrazinyl(C_1-C_4)alkyl, thienyl(C_1-C_4)alkyl, oxazolyl(C_1-C_4)alkyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkyl, furanyl(C_1-C_4)alkyl, piperidinyl(C_1-C_4)alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-SO_2$-phenyl, $-SO_2$-pyridyl, $-SO_2$-pyrimidyl, $-SO_2$-pyridazyl, $-SO_2$-pyrazinyl, $-SO_2$-thienyl, $-SO_2$-oxazolyl, $-SO_2$-thiazolyl, $-SO_2$-furanyl, pyridyl(C_1-C_8)alkanoyl, pyrimidyl(C_1-C_8)alkanoyl, pyridazyl(C_1-C_8)alkanoyl, pyrazinyl(C_1-C_8)alkanoyl, thienyl(C_1-C_8)alkanoyl, oxazolyl(C_1-C_8)alkanoyl, thiazolyl(C_1-C_8)alkanoyl, or furanyl(C_1-C_8)alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_6 alkoxy, wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, and R" is H, or C_1-C_6 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-ii5, i.e., compounds of formula I-ii4, wherein R' is H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, phenyl, phenyl(C_1-C_4)alkyl, C_1-C_4 alkanoyl, phenyl(C_1-C_4)alkanoyl, pyridyl(C_1-C_4)alkyl,

pyrimidyl(C_1-C_4)alkyl, pyridazyl(C_1-C_4)alkyl, pyrazinyl(C_1-C_4)alkyl, thienyl(C_1-C_4)alkyl, oxazolyl(C_1-C_4)alkyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkyl, furanyl(C_1-C_4)alkyl, piperidinyl(C_1-C_4)alkyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-phenyl, pyridyl(C_1-C_6)alkanoyl, thienyl(C_1-C_4)alkanoyl, oxazolyl(C_1-C_4)alkanoyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkanoyl, or furanyl(C_1-C_4)alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_4 alkoxy, wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, and R" is H, or C_1-C_4 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-ii5, i.e., compounds of formula I-ii4, wherein R' is H, C_1-C_8 alkyl, cyclopropyl, cyclohexyl, phenyl, benzyl, C_1-C_4 alkanoyl, phenyl(C_1-C_4)alkanoyl, pyridyl(C_1-C_4)alkyl, pyrimidyl(C_1-C_4)alkyl, pyrazinyl(C_1-C_4)alkyl, thienyl(C_1-C_4)alkyl, oxazolyl(C_1-C_4)alkyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkyl, furanyl(C_1-C_4)alkyl, piperidinyl(C_1-C_4)alkyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-phenyl, pyridyl(C_1-C_4)alkanoyl, thienyl(C_1-C_4)alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_4 alkoxy, wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, and R" is H, or C_1-C_4 alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-ii6, i.e., compounds of formula I-ii5, wherein R' is R' is H, C_1-C_8 alkyl, cyclopropyl, cyclohexyl, phenyl, or benzyl, wherein the alkyl portion of the alkyl group is optionally substituted with halogen or C_1-C_4 alkoxy, and wherein the groups are optionally substituted with C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, CF_3, or OCF_3 and R" is H, or C_1-C_4 alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-ii7, i.e., compounds of formula I-ii5, wherein R' is C_1-C_4 alkanoyl, phenyl(C_1-C_4)alkanoyl, pyridyl(C_1-C_4)alkyl, pyrimidyl(C_1-C_4)alkyl, pyrazinyl(C_1-C_4)alkyl, thienyl(C_1-C_4)alkyl, oxazolyl(C_1-C_4)alkyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkyl, furanyl(C_1-C_4)alkyl, piperidinyl(C_1-C_4)alkyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-phenyl, pyridyl(C_1-C_4)alkanoyl, thienyl(C_1-C_4)alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_4 alkoxy, wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, and R'' is H, or C_1-C_4 alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-ii8, i.e., compounds of formula I-ii5, wherein R' is H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkanoyl, phenyl(C_1-C_4)alkanoyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-phenyl, pyridyl(C_1-C_4)alkanoyl, or thienyl(C_1-C_4)alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_4 alkoxy, wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, and R'' is H, or C_1-C_4 alkyl.

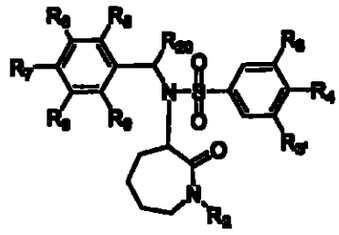
In another aspect, the invention provides compounds of formula I-ii9, i.e., compounds of formula I-ii5, wherein R' is R' is H, C_1-C_4 alkyl, pyridyl(C_1-C_4)alkyl, pyrimidyl(C_1-C_4)alkyl, pyrazinyl(C_1-C_4)alkyl, thienyl(C_1-C_4)alkyl, oxazolyl(C_1-C_4)alkyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkyl, furanyl(C_1-C_4)alkyl, piperidinyl(C_1-C_4)alkyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-phenyl, pyridyl(C_1-C_4)alkanoyl, thienyl(C_1-C_4)alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_4 alkoxy, wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, and R'' is H, or C_1-C_4 alkyl.

71

In another aspect, the invention provides compounds of formula I-ii10, i.e., compounds according to any one of formulas I-ii1, I-ii2, I-ii3, I-ii4, I-ii5, I-ii6, I-ii7, I-ii8, or I-ii9, wherein R_{10}, R_{11}, and $R_{9'}$ are all H. Preferably, at least one of R_3 and R_4 is halogen. More preferably, n is 2 or 3. Still more preferably, n is 3.

In another aspect, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and at least one pharmaceutically acceptable carrier, solvent, adjuvant and/or excipient.

Other preferred compounds of formula II, include those of formula X:



(X).

In one aspect, the invention provides compounds of formula X-a, i.e., compounds of formula X, wherein

R_6 and R_5 together with the carbon atoms to which they are attached form a benzo group; or

R_6 and R_7 together represent $-O-CH_2-O-$, or $-O-CH_2CH_2-O-$; or

R_7 and R_8 together with the carbon atoms to which they are attached form a benzo group; or

R_5 is H, C_1-C_4 alkyl optionally substituted with $-SO_2$-phenyl, halogen, CF_3, C_1-C_4 alkoxy (in one aspect, methoxy or ethoxy), morpholin-4-yl, phenyl, $-O-(CH_2)-C(O)O-(CH_2CH_3)$, or cyano;

R_4 is H, F, Cl, Br, I, CF_3, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, CN, OCF_3, C_1-C_4 alkyl (in one aspect, methyl or tert-butyl), -O-phenyl wherein the phenyl group is optionally substituted with F, C_2-C_3 alkenyl, methoxycarbonyl, or benzyloxy;

R_7 is H, methoxycarbonyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, ethoxy substituted with thiazol-5-yl, wherein the thiazolyl ring is substituted with methyl, $-SCH_3$, methyl, isopropyl, tert-butyl, isobutyl, F, Br, Cl, CF_3, OCF_3, cyano, $N(CH_3)_2$, N(C_2 alkyl substituted with Cl)(C_2 alkyl substituted with Cl), phenyl, phenyl substituted with methyl, benzyloxy, NO_2, -S(O)-C_1-C_6 alkyl, $-SO_2$-C_1-C_6 alkyl, NH_2, NH(C_1-C_6 alkyl), N(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl), $-N(R_{16})C(O)R_{17}$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, C_1-C_2 haloalkyl, phenyloxy, $-O-SO_2$-(4-chlorophenyl), -NH-C(O)-CH_3, -O-C(O)-CH_3, thiazolyl substituted with tert-butyl, or OH;

R_8 is H, halogen, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl;

R_9 is H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, or CN; and

R_{30} is H or methyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-a1, i.e., compounds of formula X wherein

R_4 and R_5, together form a phenyl group; and

R_6 is selected from H, F, Cl, Br, I, CF_3, methoxycarbonyl, methoxy, cyano, OCF_3, methyl, tert-butyl;

R_7 is H, methoxycarbonyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, ethoxy substituted with thiazol-5-yl, wherein the thiazolyl ring is substituted with methyl, $-SCH_3$, methyl, isopropyl, tert-butyl, isobutyl, F, Br, Cl, CF_3, OCF_3, cyano, $N(CH_3)_2$, N(C_2 alkyl substituted with Cl)(C_2 alkyl substituted with Cl), phenyl, phenyl substituted with methyl, benzyloxy, NO_2, -S(O)-C_1-C_6 alkyl, $-SO_2$-C_1-C_6 alkyl, NH_2, NH(C_1-C_6 alkyl), N(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl), $-N(R_{16})C(O)R_{17}$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, phenyloxy, $-O-SO_2$-(4-chlorophenyl), -NH-C(O)-

CH_3, -O-C(O)-CH_3, thiazolyl substituted with tert-butyl, --S(O)-C_1-C_6 alkyl, -SO_2-C_1-C_6 alkyl, NH_2, NH(C_1-C_6 alkyl), N(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl), -N(R_{16})C(O)R_{17}, -C(O)N$R_{30}R_{31}$, C_1-C_2 haloalkyl, or OH.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-b, i.e., compounds of formula X-a wherein

R_4 is H, F, Cl, Br, I, methoxy, tert-butyl, cyano, or -O-phenyl wherein the phenyl group is optionally substituted with F, C_2 alkenyl, methoxycarbonyl, or benzyloxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-c, i.e., compounds according to any one of formulas X-a or X-b wherein

R_6, R_7 together are -O-CH_2-O-, or -O-CH_2CH_2-O-; or

R_5 and R_6 together form a phenyl group.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-d, i.e., compounds of formula X-c wherein

R_6, R_7 together are -O-CH_2-O-, or -O-CH_2CH_2-O-.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-e, i.e., compounds of formula X-c wherein R_5 and R_6 together form a phenyl group.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-f, i.e., compounds of formula X wherein

R_5 is H, methyl, Cl, CF_3, methoxy, ethoxy, morpholin-4-yl, or -O-(CH_2)-C(O)O-(CH_2CH_3);

R_6 is H, F, Cl, Br, I, CF_3, methoxycarbonyl, methoxy, cyano, OCF_3, methyl, or tert-butyl;

R_7 is H, methoxycarbonyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, ethoxy substituted with thiazol-5-yl, wherein the thiazolyl ring is substituted with methyl, -SCH_3, methyl, isopropyl,

tert-butyl, isobutyl, F, Br, Cl, CF_3, OCF_3, cyano, $N(CH_3)_2$, N(C_2 alkyl substituted with Cl)(C_2 alkyl substituted with Cl), phenyl, phenyl substituted with methyl, benzyloxy, phenyloxy, -O-SO_2-(4-chlorophenyl), -NH-C(O)-CH_3, -O-C(O)-CH_3, thiazolyl substituted with tert-butyl, or OH;

R_8 is H, F, Cl, Br, methoxy, tert-butyl, cyano, -O-phenyl wherein the phenyl group is optionally substituted with halogen, C_2-C_4 alkenyl, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, benzyloxy;

R_9 is H, F, Cl, Br, methyl, -CH_2-SO_2-phenyl, cyano, methoxy, and phenyl;

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-g, i.e., compounds according to any one of formulas X, X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, or X-f wherein R_4 is methyl, F, Cl or CF_3. In another aspect, R_3 is H. In still another aspect, $R_{3'}$ is also H. In yet another aspect, R_4 is F or Cl. In still another aspect, R_4 is Cl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-h, i.e., compounds according to any one of formulas X, X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, or X-f wherein R_4 is H. In another aspect, at least one of R_3 and $R_{3'}$ is not H. In another aspect, neither R_3 nor $R_{3'}$ is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-i, i.e., compounds according to any one of formulas X, X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, or X-f wherein R_8 is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-j, i.e., compounds according to any one of formulas X, X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, or X-f wherein R_8 is methyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-k, i.e., compounds of formula X wherein

R_2, R_6, R_8, and R_9 are H;

R_7 is selected from methoxycarbonyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, $-SCH_3$, methyl, isopropyl, tert-butyl, isobutyl, F, Br, Cl, CF_3, OCF_3, cyano, $N(CH_3)_2$, N(C_2 alkyl substituted with Cl)(C_2 alkyl substituted with Cl), phenyl, phenyl substituted with methyl, benzyloxy, phenyloxy, $-NH-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, and thiazol-2-yl substituted with tert-butyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-l, i.e., compounds of formula X-k wherein R_4 is methyl, F, Cl or CF_3. In another aspect, R_3 is H. In still another aspect, $R_{3'}$ is also H. In yet still another aspect, R_{20}, and R_2 are also H. In yet another aspect, R_4 is F or Cl. In still another aspect, R_4 is Cl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-m, i.e., compounds of formula X wherein R_4 is H. In another aspect, at least one of R_3 and $R_{3'}$ is not H. In another aspect, neither of R_3 nor $R_{3'}$ is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-n, i.e., compounds according to any one of formulas X-k, X-l, or X-m wherein R_7 is methoxycarbonyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, $-SCH_3$, methyl, isopropyl, tert-butyl, isobutyl, F, Br, Cl, CF_3, OCF_3, or cyano.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-o, i.e., compounds according to any one of formulas X-k, X-l, or X-m wherein R_7 is $N(CH_3)_2$, N(C_2 alkyl substituted with Cl)(C_2 alkyl substituted with Cl), phenyl, phenyl substituted with methyl, benzyloxy, phenyloxy, $-NH-C(O)-CH_3$, $-O-C(O)-CH_3$, or thiazol-2-yl substituted with tert-butyl.

82
76

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-p, i.e., compounds according to formula X wherein R_5, R_6, R_7, and R_8 are H; R_9 is selected from F, Cl, Br, methyl, methyl substituted with $-SO_2$-phenyl, cyano, methoxy, and phenyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-q, i.e., compounds according to formula X-p wherein R_4 is methyl, F, Cl or CF_3. In another aspect, R_3 is H. In still another aspect, $R_{3'}$ is also H. In yet still another aspect, R_2 is also H. In yet another aspect, R_4 is F or Cl. In still another aspect, R_4 is Cl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-r, i.e., compounds according to formula X-p wherein R_4 is H. In another aspect, at least one of R_3 and $R_{3'}$ is not H. In another aspect, neither of R_3 nor $R_{3'}$ is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-s, i.e., compounds according to any one of formulas X-p, X-q, or X-r wherein R_8 is F, Cl, Br, methyl, or methoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-t, i.e., compounds according to any one of formulas X-p, X-q, or X-r wherein R_8 is methyl substituted with $-SO_2$-phenyl, cyano, or phenyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-u, i.e., compounds of formula X wherein
R_6, R_7, R_8, and R_9 are H; and
R_5 is ethoxy, morpholin-4-yl, or $-O-(CH_2)-C(O)O-(CH_2CH_3)$.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-v, i.e., compounds of formula X-u wherein

R_4 is methyl, F, Cl or CF_3. In another aspect, R_3 is H. In still another aspect, $R_{3'}$ is also H. In yet still another aspect, R_2, and R_{20}, are also H. In yet another aspect, R_4 is F or Cl. In still another aspect, R_4 is Cl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-w, i.e., compounds of formula X-u wherein R_4 is H. In another aspect, at least one of R_3 and $R_{3'}$ is not H. In another aspect, neither of R_3 nor $R_{3'}$ is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-x, i.e., compounds of formula X wherein
R_5, R_7, R_8, and R_9 are H;
R_6 is Cl, Br, I, CF_3, methoxycarbonyl, methoxy, cyano, OCF_3, or methyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-y, i.e., compounds of formula X-x wherein R_4 is methyl, F, Cl or CF_3. In another aspect, R_3 is H. In still another aspect, $R_{3'}$ is also H. In yet still another aspect, R_2, and R_{20}, are also H. In yet another aspect, R_4 is F or Cl. In still another aspect, R_4 is Cl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-z, i.e., compounds of formula X-x wherein R_4 is H. In another aspect, at least one of R_3 and $R_{3'}$ is not H. In another aspect, neither of R_3 nor $R_{3'}$ is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-aa, i.e., compounds according to any one of formulas X-p, X-q, or X-r wherein
R_6 is Cl, Br, I, CF_3, or OCF_3.

84

78

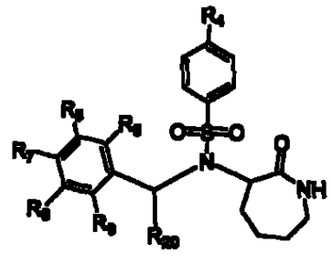
In another aspect, the invention provides compounds of formula X-bb, i.e., compounds according to any one of formulas X-p, X-q, or X-r wherein
R_6 is methoxycarbonyl, methoxy, cyano, or methyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-cc, i.e., compounds of formula X wherein
R_5, R_6, R_7, and R_8 are H;
R_6 is -O-phenyl wherein the phenyl group is substituted with F, C_2 alkenyl, or benzyloxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-dd, i.e., compounds of formula X-cc wherein
R_4 is methyl, F, Cl or CF_3. In another aspect, R_3 is H. In still another aspect, $R_{3'}$ is also H. In yet still another aspect, R_2, R_{20} are also H. In yet another aspect, R_4 is F or Cl. In still another aspect, R_4 is Cl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-ee, i.e., compounds of formula X-cc wherein
R_4 is H. In another aspect, at least one of R_3 and $R_{3'}$ is not H. In another aspect, neither of R_3 nor $R_{3'}$ is H.

Preferred compounds of formula X include those of formula XI:



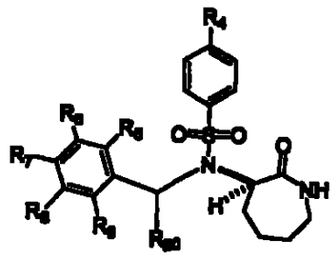
(XI)

wherein
R_4 is methyl, F, Cl or CF_3.

85

79

Other preferred compounds of formula X include those of formula



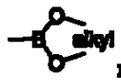
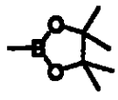
(XII)

wherein

R_4 is methyl, F, Cl or CF_3.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula X-ff, i.e., compounds according to any one of formulas X-a, XI, or XII, wherein at least two of R_5, R_6, R_7, R_8 and R_9 are hydrogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-gg, i.e., compounds of formula X-ff, wherein one of R_5, R_6, R_7, R_8 and R_9 is $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$, or $-SO_2CH_3$. More preferably, one of R_5, R_6, R_7, R_8, and R_9 is $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$, or $-SO_2CH_3$ while the other four variables are all H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-hh, i.e., compounds of formula X-ff, wherein one of R_5, R_6, R_7, R_8 and R_9 is  wherein the alkyl is a divalent C_2-C_6 alkyl. Still more preferably one of R_5, R_6, R_7, R_8 and R_9 is  . More preferably, four of R_5, R_6, R_7, R_8 and R_9 are H.

86.
80

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-ii, i.e., compounds of formula X-ff, wherein one of R_5, R_6, R_7, R_8 and R_9 is CN, $-CO_2H$, or mono halo C_1-C_2 alkyl (preferably $-CH_2Cl$). Still more preferably, four of R_5, R_6, R_7, R_8 and R_9 are H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-jj, i.e., compounds of formula X-ff, wherein one of R_5, R_6, R_7, R_8 and R_9 is $-N(R_{18})C(O)R_{17}$. More preferably, three of R_5, R_6, R_8 and R_9 are H. Still more preferably, R_7 is $-N(R_{18})C(O)R_{17}$.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-kk, i.e., compounds of formula X-jj, wherein R_{18} is H or C_1-C_6 alkyl (when R_{18} is alkyl, it is preferably methyl or ethyl, more preferably it is methyl.)

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-ll, i.e., compounds of formula X-kk, wherein R_{17} is C_1-C_4 alkoxy, phenyloxy, phenyl C_1-C_4 alkyl, phenyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_4 alkyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, or $-NR_{18}R_{19}$, wherein R_{18} and R_{19} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrrolyl, piperazinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, or phenyl (C_1-C_4)alkyl, wherein the cyclic portions of each are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, hydroxyl, CF_3, or OCF_3.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-mm, i.e., compounds of formula X-ll, wherein R_{17} is C_1-C_4 alkoxy, cyclohexyl, or C_1-C_4 alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-nn, i.e., compounds of formula X-ll, wherein R_{17} is C_1-C_4 alkoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-oo, i.e., compounds of formula X-ll, wherein R_{17} is cyclohexyl, or C_1-C_4 alkyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-pp, i.e., compounds of formula X-ll, wherein R_{17} is phenyloxy, phenyl C_1-C_4 alkyl (preferably benzyl or phenethyl, more preferably, benzyl), or phenyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-qq, i.e., compounds of formula X-ll, wherein R_{17} is pyridyl, pyrazinyl, or pyrimidinyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-qq, i.e., compounds of formula X-ll, wherein R_{17} is $-NR_{18}R_{19}$, and R_{18} is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-rr, i.e., compounds of formula X-qq, wherein R_{19} is H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrrolyl, piperazinyl, pyrimidinyl, furanyl, thienyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, or phenyl (C_1-C_6)alkyl, wherein the cyclic portions of each are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, hydroxyl, CF_3, or OCF_3.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-ss, i.e., compounds of formula X-ff, wherein R_7 is $-(C_1$-C_4 alkyl$)-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-O-(C_1$-C_4 alkyl$)-C(O)NR_{30}R_{31}$,

$-C(O)NR_{30}R_{31}$. In another aspect, R_7 is $-(C_1-C_2$ alkyl)$-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-O-(C_1-C_2$ alkyl)$-C(O)NR_{30}R_{31}$, or $-C(O)NR_{30}R_{31}$. In still another aspect, R_7 is $-(C_1-C_2$ alkyl)$-C(O)NR_{30}R_{31}$ (where the C_1-C_2 alkyl is $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, or $-CH(CH_3)-$.) In yet still another aspect, R_7 is $-O-(C_1-C_2$ alkyl)$-C(O)NR_{30}R_{31}$ (where the $-O-(C_1-C_2$ alkyl) is $-O-CH_2-$, $-O-CH_2CH_2-$, or $-O-CH(CH_3)-$.) In still yet another aspect, R_7 is $-C(O)NR_{30}R_{31}$.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-tt, i.e., compounds of formula X-ss, wherein R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring that is pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, dihydro 1H-indolyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, or piperazinyl, wherein the heterocyclic ring is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halo, C_1-C_4 thioalkoxy, OH, NH_2, $NH(C_1-C_4$ alkyl), $N(C_1-C_4$ alkyl)$(C_1-C_4$ alkyl), CF_3, OCF_3, phenyl, 4-halophenyl, $-(C_1-C_4$ alkyl$)-N($H or C_1-C_4 alkyl$)-$phenyl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, phenyl C_1-C_4 alkoxy, phenyl C_1-C_4 alkyl, phenyl C_1-C_4 alkanoyl, $-CH_2-$pyrrolidinyl, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_6$ alkyl), $C(O)N(C_1-C_6$ alkyl$)(C_1-C_6$ alkyl), C_1-C_6 alkoxycarbonyl, C_2-C_6 alkanoyl, pyrazolyl, pyrrolyl, pyridyl, furanyl, morpholinyl, or $-SO_2-(C_1-C_4$ alkyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-uu, i.e., compounds of formula X-tt, wherein R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring that is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halo, C_1-C_4 thioalkoxy, OH, NH_2, $NH(C_1-C_4$ alkyl), $N(C_1-C_4$ alkyl$)(C_1-C_4$ alkyl), $-CH_2-$pyrrolidinyl, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_4$ alkyl), or $-C(O)N(C_1-C_4$ alkyl$)(C_1-C_4$ alkyl), CF_3, OCF_3, phenyl, 4-halophenyl, or $-(C_1-C_4$ alkyl$)-N($H or C_1-C_4 alkyl$)-$phenyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-vv, i.e., compounds of formula X-tt, wherein R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring that is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently C(O)NH_2, C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), C(O)N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxycarbonyl, C_2-C_6 alkanoyl, pyrazolyl, pyrrolyl, pyridyl, or -SO_2-(C_1-C_4 alkyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-vv1, i.e., compounds of formula X-tt, wherein R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form a pyrrolidinyl ring that is optionally substituted with phenyl, methyl, ethyl, -CH_2OH, -CH_2NH-phenyl, -CH_2-pyrrolidinyl, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), or -C(O)N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-vv2, i.e., compounds of formula X-tt, wherein R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form dihydro 1H-indolyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-ww, i.e., compounds of formula X-ss, wherein R_{31} is H, C_1-C_4 alkyl (in another aspect, methyl or ethyl), C_2-C_6 alkenyl (in another aspect, allyl), C_3-C_6 cycloalkyl (in another aspect, cyclopropyl, cyclohexyl, tetrahydronaphthyl, or indanyl), hydroxy C_1-C_4 alkyl (in another aspect, C_2 hydroxyalkyl), phenyl C_1-C_4 alkyl (in another aspect, benzyl, phenethyl or phenpropyl), or pyridyl C_1-C_4 alkyl (in another aspect, -CH_2-pyridyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-ww1, i.e., compounds of formula X-ww, wherein R_{31} is H.

90
84

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-xx, i.e., compounds of either formula X-ww or formula X-ww1, wherein R_{ww} is H or C_1-C_6 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, OH, phenyl, or alkoxy optionally substituted with OH or phenyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-yy, i.e., compounds of either formula X-ww or formula X-ww1, wherein R_{ww} is phenyl, $-CH_2CH_2$-phenyl, $-CH(CH_3)$-phenyl, $-C(CH_3)_2$-phenyl, benzyl, naphthyl C_1-C_6 alkyl, or phenyl C_1-C_4 alkanoyl, wherein the phenyl portions of the above are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halo, C_1-C_4 thioalkoxy, OH, NH_2, $NH(C_1$-C_4 alkyl), $N(C_1$-C_4 alkyl)$(C_1$-C_4 alkyl), CF_3, OCF_3, phenyl, 4-halophenyl, $-(C_1$-C_4 alkyl)$-N(H$ or C_1-C_4 alkyl)-phenyl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, phenyl C_1-C_4 alkoxy, phenyl C_1-C_4 alkyl, phenyl C_1-C_4 alkanoyl, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1$-C_4 alkyl), $C(O)N(C_1$-C_4 alkyl)$(C_1$-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxycarbonyl, C_2-C_4 alkanoyl, pyrazolyl, pyrrolyl, pyridyl, furanyl, morpholinyl, or $-SO_2$-$(C_1$-C_4 alkyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-zz, i.e., compounds of formula X-yy, wherein the cyclic portions are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halo, C_1-C_4 thioalkoxy, OH, CF_3, OCF_3, phenyl, 4-halophenyl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, or $-SO_2-(C_1$-C_4 alkyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-aaa, i.e., compounds of formula X-zz, wherein the phenyl portions are optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, methyl, methoxy, CF_3 or OCF_3.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-aa1, i.e., compounds of either formula X-ww or formula X-ww1, wherein R_{30} is phenyl, -CH(CH_3)-phenyl, or benzyl, wherein the phenyl portions of the above are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halo, C_1-C_4 thioalkoxy, OH, NH_2, NH(C_1-C_4 alkyl), N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), CF_3, OCF_3, phenyl, 4-halophenyl, -(C_1-C_4 alkyl)-N(H or C_1-C_4 alkyl)-phenyl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, phenyl C_1-C_4 alkoxy, phenyl C_1-C_4 alkyl, phenyl C_1-C_4 alkanoyl, C(O)NH_2, C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), C(O)N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxycarbonyl, C_2-C_4 alkanoyl, pyrazolyl, pyrrolyl, pyridyl, furanyl, morpholinyl, or -SO_2-(C_1-C_4 alkyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-bbb, i.e., compounds of formula X-zz, wherein the phenyl portions are substituted with 2 groups, one of which is a halogen and the other is either a halogen, a methyl or methoxy group.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-ccc, i.e., compounds of either formula X-ww or formula X-ww1, wherein R_{30} is C_2-C_6 alkenyl (in one aspect C_3-C_4 alkenyl), or C_2-C_4 alkynyl (in one aspect, C_3 alkynyl.)

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-ddd, i.e., compounds of either formula X-ww or formula X-ww1, wherein R_{30} is C_3-C_6 cycloalkyl, or cyclohexenyl, each of which is optionally substituted with 1 or 2, groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CH_2OH, -O-benzyl, halo, OH, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6 alkyl), or -C(O)N(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl). In another aspect, the cycloalkyl and cyclohexanyl groups are not substituted.

92

86

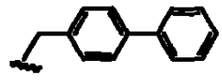
In another aspect, the invention provides compounds of formula X-eee, i.e., compounds of either formula X-ww or formula X-ww1, wherein R_{30} is piperidinyl optionally substituted with C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, or C_2-C_6 alkanoyl, tetrahydronaphthyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, dihydrofuranonyl, naphthyl, quinuclidinyl, 4H-pyranonyl (preferably 3-hydroxy 4H-pyranonyl), 1,4-dioxanyl, pyridyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, or indolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halo, C_1-C_4 thioalkoxy, OH, NH_2, $NH(C_1$-C_4 alkyl), $N(C_1$-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), CF_3, OCF_3, phenyl, 4-(chloro or fluoro)phenyl, -(C_1-C_4 alkyl)-N(H or C_1-C_4 alkyl)-phenyl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, phenyl C_1-C_4 alkoxy, phenyl C_1-C_4 alkyl, phenyl C_1-C_4 alkanoyl, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1$-C_6 alkyl), $C(O)N(C_1$-C_6 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxycarbonyl, C_2-C_4 alkanoyl, pyrazolyl, pyrrolyl, pyridyl, furanyl, or $-SO_2-(C_1$-C_4 alkyl). In another aspect, R_{30} is not substituted.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-fff, i.e., compounds of either formula X-ww or formula X-ww1, wherein R_{30} is tetrahydronaphthyl C_1-C_4 alkyl, tetrahydrofuranyl C_1-C_4 alkyl, pyridyl C_1-C_4 alkyl, pyrazolyl C_1-C_4 alkyl, cyclohexenyl C_1-C_4 alkyl, pyrrolidinyl C_1-C_4 alkyl, pyrazolyl C_1-C_4 alkyl, quinuclidinyl C_1-C_4 alkyl, 4H-pyranonyl C_1-C_4 alkyl (preferably 3-hydroxy 4H-pyranonyl C_1-C_4 alkyl), pyrazinyl C_1-C_4 alkyl, pyrrolidinyl C_1-C_4 alkyl, furanyl C_1-C_4 alkyl, thienyl C_1-C_4 alkyl, pyrrolyl C_1-C_4 alkyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrolyl C_1-C_4 alkyl, thiazolyl C_1-C_4 alkyl, biphenyl C_1-C_4 alkyl, benzothienyl C_1-C_4 alkyl, furanyl C_1-C_4 alkyl, isoxazolyl C_1-C_4 alkyl, or 1,4-dioxanyl C_1-C_4 alkyl, wherein the alkyl portions of the above are optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently NH_2, $NH(C_1$-C_4 alkyl), $N(C_1$-C_4

93

87

alkyl)(C_1-C_4 alkyl), OH, C_1-C_4 thioalkoxy, CN, halogen, or C_1-C_4 alkoxy optionally substituted with OH or phenyl; and wherein the cyclic portion of R_{30} is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halo, C_1-C_4 thioalkoxy, OH, NH_2, NH(C_1-C_4 alkyl), N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), CF_3, OCF_3, phenyl, 4-(chloro or fluoro)phenyl, -(C_1-C_4 alkyl)-N(H or C_1-C_4 alkyl)-phenyl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, phenyl C_1-C_4 alkoxy, phenyl C_1-C_4 alkyl, phenyl C_1-C_4 alkanoyl, C(O)NH_2, C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), C(O)N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxycarbonyl, C_2-C_4 alkanoyl, pyrazolyl, pyrrolyl, pyridyl, or -SO_2-(C_1-C_4 alkyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-ggg, i.e., compounds of formula fff, wherein R_{30} is -CH_2-tetrahydronaphthyl, -CH_2-tetrahydrofuranyl, -CH_2-pyridyl, -CH_2-pyrazolyl, -CH_2-cyclohexenyl, -CH_2-pyrrolidinyl, -CH_2-pyrazolyl, -CH_2-quinuclidinyl, -CH_2-(4H-pyranonyl) (preferably -CH_2-(3-hydroxy 4H-pyranonyl), -CH_2-pyrazinyl, -CH_2-pyrrolidinyl, -CH_2-furanyl, -CH_2-thienyl, -CH_2-pyrrolyl, -CH_2-(2,5-dihydro-1H-pyrrolyl), -CH_2-thiazolyl,  , -CH_2-benzothienyl, -CH_2-furanyl, -CH_2-isoxazolyl, or -CH_2-(1,4-dioxanyl), wherein the alkyl portions of the above are optionally substituted with OH, and wherein the cyclic portion of R_{30} is optionally substituted with 1, or 2, or 3 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halo, C_1-C_4 thioalkoxy, OH, NH_2, NH(C_1-C_4 alkyl), N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), CF_3, OCF_3, phenyl, 4-(chloro or fluoro)phenyl, -(C_1-C_4 alkyl)-N(H or C_1-C_4 alkyl)-phenyl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, benzyloxy, benzyl, phenyl C_1-C_4 alkanoyl, C(O)NH_2, C(O)NH(C_1-C_4 alkyl), C(O)N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), C_1-C_4 alkoxycarbonyl, C_2-C_4 alkanoyl, pyrazolyl, pyrrolyl, pyridyl, or -SO_2CH_3.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-hhh, i.e., compounds of formula ff, wherein R_7 is triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, oxazolyl, or oxadiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 alkoxy C_1-C_4 alkyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl optionally substituted with 1 or 2 methyls, halogen, C_3-C_6 cycloalkyl (in one aspect, cyclohexyl) or phenyl optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, OH, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, OCF_3, CN, or C_1-C_6 thioalkoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-iii, i.e., compounds of formula hhh, wherein R_7 is oxadiazolyl, which is optionally substituted with 1 group that is independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkoxy C_1-C_4 alkyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl optionally substituted with 1 or 2 methyls, halogen, C_3-C_6 cycloalkyl (in one aspect, cyclohexyl) or phenyl optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, OH, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, OCF_3, CN, or C_1-C_4 thioalkoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-jjj, i.e., compounds of formula iii, wherein R_7 is oxadiazolyl, which is substituted with 1 group that is C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkoxy C_1-C_4 alkyl, or halogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-kkk, i.e., compounds of formula iii, wherein R_7 is oxadiazolyl, which is substituted with 1 group that is pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl optionally substituted with 1 or 2 methyls, C_3-C_6 cycloalkyl (in one aspect, cyclohexyl) or phenyl optionally substituted with 1,

2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, OH, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, OCF_3, CN, or C_1-C_4 thioalkoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-lll, i.e., compounds of formula kkk, wherein R_7 is oxadiazolyl, which is substituted with 1 group that is pyridyl, or phenyl, wherein the phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, OH, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, OCF_3, CN, or C_1-C_4 thioalkoxy. In another aspect, the phenyl group is unsubstituted or mono-substituted. In still another aspect, when the phenyl group is mono-substituted, it is substituted at the 3 or 4 position.

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-mmm, i.e., compounds of formula kkk, wherein R_7 is oxadiazolyl, which is substituted with 1 group that is pyrrolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl optionally substituted with 1 or 2 methyls, C_3-C_6 cycloalkyl (in one aspect, cyclohexyl)

In another aspect, the invention provides compounds of formula X-nnn, i.e., compounds of formula hhh, wherein R_7 is tetrazolyl.

Definitions

The definitions and explanations below are for the terms as used throughout this entire document including both the specification and the claims.

It should be noted that, as used in this specification and the appended claims, the singular forms "a," "an," and "the" include plural referents unless the content clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to a composition containing "a compound" includes a mixture of two

or more compounds. It should also be noted that the term "or" is generally employed in its sense including "and/or" unless the content clearly dictates otherwise.

Where multiple substituents are indicated as being attached to a structure, it is to be understood that the substituents can be the same or different. Thus for example "R_a optionally substituted with 1, 2 or 3 R_q groups" indicates that R_a is substituted with 1, 2, or 3 R_q groups where the R_q groups can be the same or different.

APP, amyloid precursor protein, is defined as any APP polypeptide, including APP variants, mutations, and isoforms, for example, as disclosed in U.S. Patent No. 5,766,846. A beta, amyloid beta peptide, is defined as any peptide resulting from beta-secretase mediated cleavage of APP, including peptides of 39, 40, 41, 42, and 43 amino acids, and extending from the beta-secretase cleavage site to amino acids 39, 40, 41, 42, or 43.

Pharmaceutically acceptable refers to those properties and/or substances that are acceptable to the patient from a toxicological and/or safety point of view.

A therapeutically effective amount is defined as an amount effective to reduce or lessen at least one symptom of the disease being treated or to reduce or delay onset of one or more clinical markers or symptoms of the disease.

By "alkyl" and "C_1-C_6 alkyl" in the present invention is meant straight or branched chain alkyl groups having 1-6 carbon atoms, such as, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, and 3-methylpentyl. It is understood that in cases where an alkyl chain of a substituent (e.g. of an alkyl, alkoxy or alkenyl group) is shorter or longer than 6 carbons, it will be so indicated in the second "C" as, for example, "C_1-C_{10}" indicates a maximum of 10 carbons.

97.
91

By "alkoxy" and "C_1-C_6 alkoxy" in the present invention is meant straight or branched chain alkyl groups having 1-6 carbon atoms, attached through at least one divalent oxygen atom, such as, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, isopentoxy, neopentoxy, hexoxy, and 3-methylpentoxy.

By the term "halogen" in the present invention is meant fluorine, bromine, chlorine, and/or iodine.

"Alkenyl" and "C_2-C_6 alkenyl" means straight and branched hydrocarbon radicals having from 2 to 6 carbon atoms and from one to three double bonds and includes, for example, ethenyl, propenyl, 1-but-3-enyl, 1-pent-3-enyl, 1-hex-5-enyl and the like.

"Alkynyl" and "C_2-C_6 alkynyl" means straight and branched hydrocarbon radicals having from 2 to 6 carbon atoms and one or two triple bonds and includes ethynyl, propynyl, butynyl, pentyn-2-yl and the like.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to saturated carbocyclic radicals having three to twelve carbon atoms. The cycloalkyl can be monocyclic, a polycyclic fused system, or a bi or polycyclic bridged system, such as adamantyl or bicyclo[2.2.1] heptyl. Cycloalkyl groups can also be fused to a phenyl group. Examples of such cycloalkyl groups include 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, indanyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. Preferred cycloalkyl groups are cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl. The cycloalkyl groups herein are unsubstituted or, as specified, substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such cycloalkyl groups may be optionally substituted with, for example, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_6)alkylamino, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, amino(C_1-C_6)alkyl, mono(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl.

98. 92

By "aryl" is meant an aromatic carbocyclic group having a single ring (e.g., phenyl) or multiple condensed rings in which at least one is aromatic, (e.g., 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, naphthyl), which is optionally mono-, di-, or trisubstituted. Preferred aryl groups of the present invention are phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, fluorenyl, tetralinyl or 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptanyl. The aryl groups herein are unsubstituted or, as specified, substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such aryl groups may be optionally substituted with, for example, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_6)alkylamino, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, amino(C_1-C_6)alkyl, mono(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl.

By "heteroaryl" is mean at least one or more aromatic ring systems of 5-, 6-, or 7-membered rings which includes fused ring systems of 9-11 atoms containing at least one and up to four heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. Preferred heteroaryl groups of the present invention include pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pryidazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolizinyl, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranyl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl,

imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl, dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, pyrrolyl N-oxide,, pyrimidinyl N-oxide, pyridazinyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, quinolinyl N-oxide, indolyl N-oxide, indolinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide, quinazolinyl N-oxide, quinoxalinyl N-oxide, phthalazinyl N-oxide, imidazolyl N-oxide, isoxazolyl N-oxide, oxazolyl N-oxide, thiazolyl N-oxide, indolizinyl N-oxide, indazolyl N-oxide, benzothiazolyl N-oxide, benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-oxide, oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, benzothiopyranyl S,S-dioxide. The heteroaryl groups herein are unsubstituted or, as specified, substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such heteroaryl groups may be optionally substituted with, for example, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_6)alkylamino, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, amino(C_1-C_6)alkyl, mono(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl.

By "heterocycle", "heterocycloalkyl" or "heterocyclyl" is meant one or more carbocyclic ring systems of 4-, 5-, 6-, or 7-membered rings which includes fused ring systems of 9-11 atoms containing at least one and up to four heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. Preferred heterocycles of the present invention include morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl,

100
94

homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl, dihydropyrazinyl, dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl S-oxide, tetrahydrothienyl S,S-dioxide and homothiomorpholinyl S-oxide. The heterocycle groups herein are unsubstituted or, as specified, substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such heterocycle groups may be optionally substituted with, for example, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_6)alkylamino, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, amino(C_1-C_6)alkyl, mono(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl or =O.

Structures were named using Name Pro IUPAC Naming Software, version 5.09, available from Advanced Chemical Development, Inc., 90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H 3V9, Canada or using ChemDraw v. 6.02 or ChemDraw v. 8.03, both of which are available from Cambridgesoft at 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140 (www.cambridgesoft.com).

The compounds of this invention may contain one or more asymmetric carbon atoms, so that the compounds can exist in different stereoisomeric forms. These compounds can be, for example, racemates, chiral non-racemic or diastereomers. In these situations, the single enantiomers, i.e., optically active forms, can be obtained by asymmetric synthesis or by resolution of the racemates. Resolution of the racemates can be accomplished, for example, by conventional methods such as crystallization in the presence of a resolving agent; chromatography, using, for example a chiral HPLC column; or derivatizing the racemic mixture with a resolving reagent to generate diastereomers, separating the diastereomers via chromatography, and removing the resolving agent to generate the original compound in enantiomerically enriched form. Any

of the above procedures can be repeated to increase the enantiomeric purity of a compound.

Non-toxic pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to salts of inorganic acids such as hydrochloric, sulfuric, phosphoric, diphosphoric, hydrobromic, and nitric or salts of organic acids such as formic, citric, malic, maleic, fumaric, tartaric, succinic, acetic, lactic, methanesulfonic, p-toluenesulfonic, 2-hydroxyethylsulfonic, salicylic and stearic. Similarly, pharmaceutically acceptable cations include, but are not limited to sodium, potassium, calcium, aluminum, lithium and ammonium. Those skilled in the art will recognize a wide variety of non-toxic pharmaceutically acceptable addition salts. The invention also encompasses prodrugs of the compounds of Formula I.

The invention also encompasses the acylated prodrugs of the compounds of Formula I. Those skilled in the art will recognize various synthetic methodologies, which may be employed to prepare non-toxic pharmaceutically acceptable addition salts and acylated prodrugs of the compounds encompassed by Formula I.

When the compounds described herein contain olefinic double bonds or other centers of geometric asymmetry, and unless otherwise specified, it is intended that the compounds include the cis, trans, Z- and E- configurations. Likewise, all tautomeric forms are also intended to be included.

The invention also encompasses the prodrugs of the compounds of Formula I. Those skilled in the art will recognize various synthetic methodologies that may be employed to prepare non-toxic pharmaceutically acceptable prodrugs of the compounds encompassed by Formula I. Those skilled in the art will recognize a wide variety of non-toxic pharmaceutically acceptable solvates, such as water, ethanol, mineral oil, vegetable oil, and dimethylsulfoxide.

The compounds of general Formula I may be administered orally, topically, parenterally, by inhalation or spray or rectally in dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles. The term parenteral as used herein includes percutaneous, subcutaneous, intravascular (e.g., intravenous), intramuscular, or intrathecal injection or infusion techniques and the like. In addition, there is provided a pharmaceutical formulation comprising a compound of general Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier. One or more compounds of general Formula I may be present in association with one or more non-toxic pharmaceutically acceptable carriers and/or diluents and/or adjuvants, and if desired other active ingredients. The pharmaceutical compositions containing compounds of general Formula I may be in a form suitable for oral use, for example, as tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsion, hard or soft capsules, or syrups or elixirs.

Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preservative agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients that are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known

techniques. In some cases such coatings may be prepared by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monosterate or glyceryl distearate may be employed.

Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules, wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

Formulations for oral use may also be presented as lozenges.

Aqueous suspensions contain the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending agents, for example sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydropropyl-methylcellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents may be a naturally-occurring phosphatide, for example, lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol monooleate, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan monooleate. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives, for example ethyl, or n-propyl p-hydroxybenzoate, one or more coloring agents, one

or more flavoring agents, and one or more sweetening agents, such as sucrose or saccharin.

Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredients in a vegetable oil, for example arachis oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents and flavoring agents may be added to provide palatable oral preparations. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents or suspending agents are exemplified by those already mentioned above. Additional excipients, for example sweetening, flavoring and coloring agents, may also be present.

Pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil or a mineral oil or mixtures of these. Suitable emulsifying agents may be naturally-occurring gums, for example gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides, for example soy bean, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol, anhydrides, for example sorbitan monooleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monooleate. The emulsions may also contain sweetening and flavoring agents.

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol, glucose or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative and flavoring and coloring agents.

The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents that have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parentally acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

The compounds of general Formula I may also be administered in the form of suppositories, e.g., for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient that is solid at ordinary temperatures but liquid at the rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter and polyethylene glycols.

Compounds of general Formula I may be administered parenterally in a sterile medium. The drug, depending on the vehicle and concentration used, can either be suspended or dissolved in the vehicle. Advantageously, adjuvants such as local anesthetics, preservatives and buffering agents can be dissolved in the vehicle.

For disorders of the eye or other external tissues, e.g., mouth and skin, the formulations are preferably applied as a topical gel, spray, ointment or cream, or as a suppository, containing the active ingredients in a total amount of, for example, 0.075 to 30% w/w, preferably 0.2 to 20% w/w and most

100

preferably 0.4 to 15% w/w. When formulated in an ointment, the active ingredients may be employed with either paraffinic or a water-miscible ointment base.

Alternatively, the active ingredients may be formulated in a cream with an oil-in-water cream base. If desired, the aqueous phase of the cream base may include, for example at least 30% w/w of a polyhydric alcohol such as propylene glycol, butane-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol, polyethylene glycol and mixtures thereof. The topical formulation may desirably include a compound which enhances absorption or penetration of the active ingredient through the skin or other affected areas. Examples of such dermal penetration enhancers include dimethylsulfoxide and related analogs. The compounds of this invention can also be administered by a transdermal device. Preferably topical administration will be accomplished using a patch either of the reservoir and porous membrane type or of a solid matrix variety. In either case, the active agent is delivered continuously from the reservoir or microcapsules through a membrane into the active agent permeable adhesive, which is in contact with the skin or mucosa of the recipient. If the active agent is absorbed through the skin, a controlled and predetermined flow of the active agent is administered to the recipient. In the case of microcapsules, the encapsulating agent may also function as the membrane. The transdermal patch may include the compound in a suitable solvent system with an adhesive system, such as an acrylic emulsion, and a polyester patch. The oily phase of the emulsions of this invention may be constituted from known ingredients in a known manner. While the phase may comprise merely an emulsifier, it may comprise a mixture of at least one emulsifier with a fat or oil or with both a fat and an oil. Preferably, a hydrophilic emulsifier is included together with a lipophilic emulsifier, which acts as a stabilizer. It is also preferred

to include both an oil and a fat. Together, the emulsifier(s) with or without stabilizer(s) make-up the so-called emulsifying wax, and the wax together with the oil and fat make up the so-called emulsifying ointment base, which forms the oily, dispersed phase of the cream formulations. Emulsifiers and emulsion stabilizers suitable for use in the formulation of the invention include Tween 60, Span 80, cetostearyl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl monostearate, and sodium lauryl sulfate, among others. The choice of suitable oils or fats for the formulation is based on achieving the desired cosmetic properties, since the solubility of the active compound in most oils likely to be used in pharmaceutical emulsion formulations is very low. Thus, the cream should preferably be a non-greasy, non-staining and washable product with suitable consistency to avoid leakage from tubes or other containers. Straight or branched chain, mono- or dibasic alkyl esters such as di-isoadipate, isocetyl stearate, propylene glycol diester of coconut fatty acids, isopropyl myristate, decyl oleate, isopropyl palmitate, butyl stearate, 2-ethylhexyl palmitate or a blend of branched chain esters may be used. These may be used alone or in combination depending on the properties required. Alternatively, high melting point lipids such as white soft paraffin and/or liquid paraffin or other mineral oils can be used.

Formulations suitable for topical administration to the eye also include eye drops wherein the active ingredients are dissolved or suspended in suitable carrier, especially an aqueous solvent for the active ingredients. The anti-inflammatory active ingredients are preferably present in such formulations in a concentration of 0.5 to 20%, advantageously 0.5 to 10% and particularly about 1.5% w/w. For therapeutic purposes, the active compounds of this combination invention are ordinarily combined with one or more adjuvants appropriate

to the indicated route of administration. If administered per os, the compounds may be admixed with lactose, sucrose, starch powder, cellulose esters of alkanoic acids, cellulose alkyl esters, talc, stearic acid, magnesium stearate, magnesium oxide, sodium and calcium salts of phosphoric and sulfuric acids, gelatin, acacia gum, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, and/or polyvinyl alcohol, and then tableted or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets may contain a controlled-release formulation as may be provided in a dispersion of active compound in hydroxypropylmethyl cellulose. Formulations for parenteral administration may be in the form of aqueous or non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. These solutions and suspensions may be prepared from sterile powders or granules having one or more of the carriers or diluents mentioned for use in the formulations for oral administration. The compounds may be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, benzyl alcohol, sodium chloride, and/or various buffers. Other adjuvants and modes of administration are well and widely known in the pharmaceutical art.

Dosage levels of the order of from about 0.1 mg to about 140 mg per kilogram of body weight per day are useful in the treatment of the above-indicated conditions (about 0.5 mg to about 7 g per patient per day). The amount of active ingredient that may be combined with the carrier materials to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. Dosage unit forms will generally contain between from about 1 mg to about 500 mg of an active ingredient. The daily dose can be administered in one to four doses per day. In the case of skin conditions, it may be preferable to apply a topical

703

preparation of compounds of this invention to the affected area two to four times a day.

It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, and rate of excretion, drug combination and the severity of the particular disease undergoing therapy.

For administration to non-human animals, the composition may also be added to the animal feed or drinking water. It may be convenient to formulate the animal feed and drinking water compositions so that the animal takes in a therapeutically appropriate quantity of the composition along with its diet. It may also be convenient to present the composition as a premix for addition to the feed or drinking water.

The disclosures in this document of all articles and references, including patents, are incorporated herein by reference in their entirety.

The invention is illustrated further by the following examples, which are not to be construed as limiting the invention in scope or spirit to the specific procedures described in them.

The starting materials and various intermediates may be obtained from commercial sources, prepared from commercially available compounds, or prepared using known synthetic methods.

General Synthetic Procedures

The compounds of the invention can be prepared using methods well known in the art of organic synthesis. Representative procedures for preparing compounds of the invention are outlined in the following schemes.

Compounds of the invention can be prepared by various methods known to those skilled in the art. For example, the compounds of the invention, as well as all intermediates, can be synthesized by known processes using either solution or solid phase techniques, as shown below.

Scheme 1:

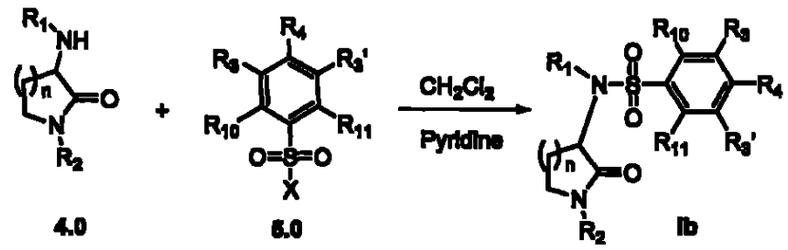


3.0 4.0

R_1, R_2, and n are as defined in the specification.

Using standard methods familiar to those skilled in the art, primary amine 3.0 is converted into secondary amine 4.0. Possible methods include, but are not limited to, reductive alkylations using a ketone or aldehyde, and a reducing agent, such as $NaCNBH_3$, $NaBH_4$, polystyrene bound borohydride, or H_2 and a transition metal catalyst, in a suitable solvent, such as methanol.

Scheme 2: Compounds of Formula Ib



4.0 5.0 Ib

All of the variables are as defined in the specification.

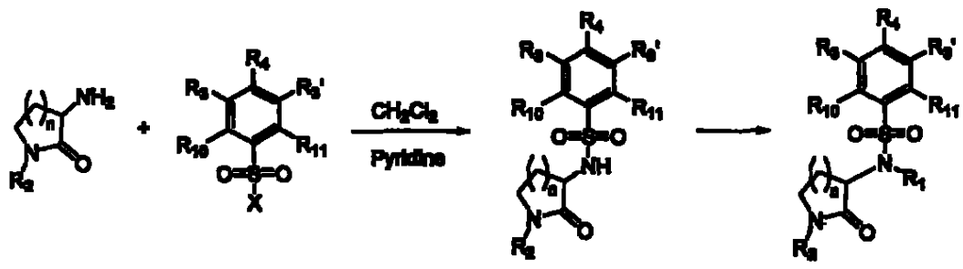
Sulfonylation of secondary amines 4.0 with an appropriate sulfonylhalide 5.0 in a suitable solvent such as dichloromethane, chloroform, or tetrahydrofuran, in the

LHT

705

presence of a base, such as pyridine, triethylamine, lutidine, or diisopropylethylamine, at a decreased temperature, affords compounds of formula Ib.

Scheme 3



7.0 8.0 9.0 Ib

All of the variables are as defined in the specification.

One possible method for preparing the compounds of the invention is illustrated in scheme 3. Sulfonylation of primary amines 7.0 with an appropriate sulfonylhalide 8.0 in a suitable solvent such as dichloromethane, chloroform, tetrahydrofuran, in the presence of a base such as diisopropylethylamine or triethylamine at a decreased temperature generate sulfonamides 9.0. Sulfonamides 9.0 are further functionalized by treatment with an alkyl or arylalkyl halide via nucleophilic displacement, in a solvent such as DMF, dimethylacetamide, dioxane, tetrahydrofuran, with a base such as cesium carbonate, to afford compounds of formula Ib. Alternatively, sulfonamides 9.0 can be converted into compounds of formula Ib by reacting 9.0 with a primary or secondary alcohol via a Mitsunobu reaction.

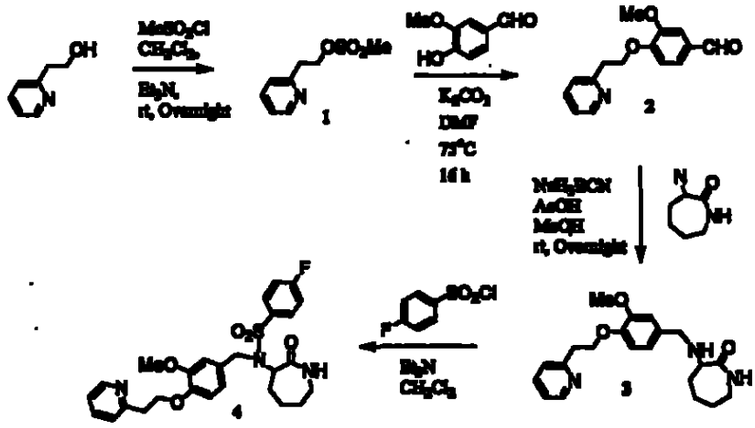
Certain compounds of this invention are prepared from other compounds listed in this invention via well-known functional group transformations. Such transformations include ester hydrolysis, amide formation, reductive alkylation, with examples of such described in the

106

preparations. Starting materials are prepared by known methods and are described in the examples below.

Compounds included in this invention are exemplified by the following examples, which should not be construed as limiting the scope of this disclosure. Analogous structures and alternative mechanistic pathways within the scope of the invention may be apparent to those skilled in the art.

Example 1



2-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-pyridine (1):

To a 0.2 M solution of 2-(2-hydroxyethyl)pyridine (4.5 mmol) in methylene chloride is added triethylamine (24 mmol), followed by methanesulfonyl chloride (4.8mmol.) The resulting mixture is stirred at room temperature overnight. The mixture is then poured into water and extracted with methylene chloride. The organic extracts are combined, washed with $NaHCO_3$ (sat), and then 1M aq. HCl. The acidic aqueous extracts are neutralized with $NaHCO_3$ (sat) and then extracted with methylene chloride. The organic extracts were combined, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to afford the desired product (1).

3-Methoxy-4-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-benzaldehyde (2):

Vanillin (2.5 mmol) is added to mixture of K_2CO_3 (12.5

113.
707

mmol) and 2-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-pyridine (1) (2.5 mmol) in DMF (0.2 M), and the resulting reaction mixture is heated to 75°C for 16 h. After cooling to approximately room temperature, water is added and the aqueous mixture is extracted 5 times with methylene chloride. The methylene chloride layers are combined and concentrated to afford a residue, which is recrystallized in diethyl ether.

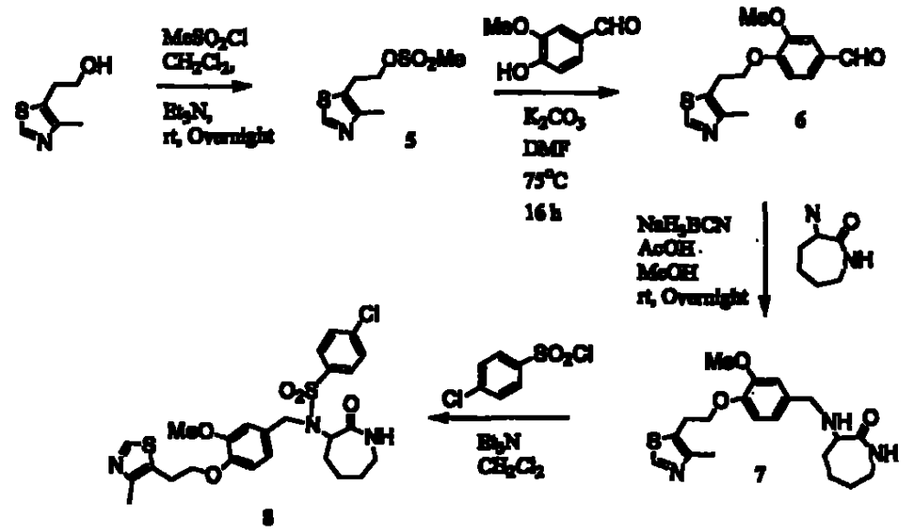
3-[3-Methoxy-4-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-benzylamino]-azepan-2-one (3): Acetic acid (1.8 mmol) is added to 3-Methoxy-4-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-benzaldehyde (2) (0.45 mmol) and DL-α-amino-ε-caprolactam (0.45 mmol) in a minimal amount of methanol. The resulting reaction mixture is stirred for 3 hours, and than MeOH (0.2 M) is added, followed by NaH_3BCN (0.45 mmol), which is added in three portions over 19 hours. The product (3) is obtained by purification using reverse phase HPLC.

4-Fluoro-N-[3-methoxy-4-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-benzyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide (4):

4-fluorobenzenesulfonyl chloride (0.22 mmol) is added to a room temperature solution of triethylamine (0.9 mmol) and 3-[3-Methoxy-4-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-benzylamino]-azepan-2-one (3) (0.22 mmol) in methylene chloride (0.2 M). After stirring for 48 hours, the reaction mixture is concentrated and the resulting residue is purified by reverse phase HPLC, to afford the desired product (4).

14
708

Example 2



5-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-4-methyl-thiazole (5):

Methanesulfonyl chloride (5.4 mmol) was added to a methylene chloride (0.2 M) solution of 5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-thiazole (4.5 mmol) and triethylamine (23 mmol), and stirred at room temperature overnight. The mixture was poured into water and extracted with methylene chloride. The organic extracts were washed with $NaHCO_3$ (sat), and the product was extracted with 1M aq. HCl. The aqueous extracts were neutralized with $NaHCO_3$ (sat) and then extracted with methylene chloride. The organic extracts were dried ($MgSO_4$) and filtered. Solvent removal afforded product (5).

3-Methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzaldehyde (6): Vanillin (2.9 mmol) was added to mixture of K_2CO_3 (14.5 mmol) and 5-(2-Methanesulfonyl-ethyl)-4-methyl-thiazole (5) (2.9 mmol) in DMF (0.2 M), and heated to 75°C for 16 h. After cooling, water was added and aqueous mixture extracted 5 times with methylene chloride. The methylene chloride layers were combined and concentrated to afford the product (6).

3-(3-Methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzylamino)-azepan-2-one (7): Acetic acid (9.4 mmol) was added to 3-Methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzaldehyde (6) (2.3 mmol) and DL-α-amino-ε-caprolactam (2.3 mmol) in minimal amount of methanol and stirred for 2 h. MeOH (0.2 M) was added followed by NaH_3BCN (2.3 mmol), and the reaction was stirred for 19 h. The product (7) was obtained by purification upon reverse phase HPLC.

4-Chloro-N-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzyl}-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide (8): 4-chlorobenzenesulfonylchloride (0.26 mmol) was added to a methylene chloride (0.2 M) solution of triethylamine (1.0 mmol) and 3-(3-Methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzylamino)-azepan-2-one (7) (0.26 mmol), and stirred at room temperature for 12 h. The product (8) was obtained by purification upon reverse phase HPLC.

In the following examples, MH^+ refers to the mass as determined by LC/MS carried out on a ThermoHypersil-Keystone BDS Hypersil C18 column (50 mm x 3 mm, 5 micron particle size). MNa^+ is used to identify the product based on it sodium adduct. Elution conditions for LC/MS are as follows: Solvents: A. Water with 0.05% TFA (v/v); B. Acetonitrile with 0.05% TFA (v/v); Flow rate: 3 mL/min

Gradient Method

Time (min)	%B Conc
0	5
0.25	5
2.75	95
3.5	95
	95

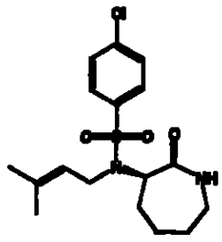
3.6	5
4.0	STOP

In isolating the following examples, a Varian reverse-phase preparative HPLC, utilizing a Phenomenex Aqua C_{18} column (60 mm x 21.2 mm, 5 micron particle size) was used. Elution conditions for the HPLC are as follows: Solvents: A. Water with 0.1% TFA (v/v); B. Acetonitrile with 0.1% TFA (v/v); Flow rate: 25 mL/min.

Gradient Method

Time (min)	%B Conc
0	5
0.75	5
9.5	100
10.5	100
11.5	5
12.0	STOP

Example 3



Step 1

4-chlorobenzenesulfonyl chloride (7.08 g; 30.54 mmol) was added to a 0°C solution of D-α-amino-ε-caprolactam hydrochloride (5.0g; 30.49 mmol) and triethylamine (25 ml; 244 mmol) in CH_2Cl_2 and was allowed to stir for 4 h at 0°C. An aqueous workup was performed, partitioning CH_2Cl_2 and water, followed by CH_2Cl_2 and 3N HCl. The organic layer was then dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated. The sample was

then dissolved in hot methanol (100 ml), followed by the addition of water (20 ml) and allowed to crystallize in a refrigerator over 48 h. The solution was then filtered and dried, isolating the desired product (5.42 g).

Step 2

The newly formed sulfonamide from Step 1 (60 mg, 0.2 mmol) was dissolved in DMF (1 ml) and added to a mixture of 4-bromo-2-methyl-2-butene (30 mg; 0.2 mmol) and cesium carbonate (130 mg; 0.4 mmol). The solution was sonicated and stirred for 39 h at 50°C. The crude reaction mixture was then placed on a Varian reverse-phase preparative HPLC to isolate the desired product.

Example 4
Synthesis of D-Boc-α-amino-ε-caprolactam

In a 1L round bottom flask under a nitrogen atmosphere is placed 20 g (80 mmol) of N-α-Boc-D-lysine with 300 mL of DMF and a magnetic stir bar. 36 g of BOP is added to the room temperature slurry. The reaction is stirred for 15 minutes until clear. Then 36 g of $NaHCO_3$ and 100 mL of DMF are added. After 20 hours, the reaction mixture is concentrated under vacuum. The concentrated mixture is diluted with water and aqueous $NaHCO_3$ solution (1:1) and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extracts are washed with water, saturated aqueous $NaHCO_3$ solution, saturated aqueous NaCl solution, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford a residue. The residue is triturated with ether (20 mL) and filtered. Washing the precipitate with hexanes led to another crop in the filtrate. A final crop is obtained by concentrating of the second filtrate and treatment with hexanes. Combining all crops affords the desired cyclized product. MS: 229 (M+H).

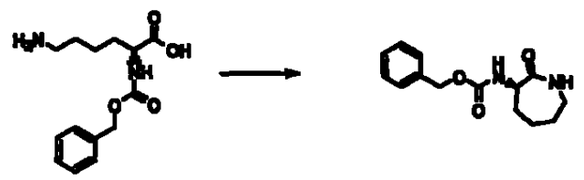
118

172

Procedure for synthesis of D-α-amino-ε-caprolactam HCl

The D-Boc-α-amino-ε-caprolactam (12 g, 52 mmol) is mixed with 130 mL of dioxane to form a cloudy solution. 30 mL of 4N HCl in dioxane is added and gas evolution is noted. After 2 hours, HPLC-MS shows incomplete reaction. Methanol (20 mL) and an additional 20 mL of 4N HCl in dioxane solution are added and stirring continued overnight. The resulting solid was filtered and dried in a vacuum oven to yield 8.85 g of the desired product. Chiral HPLC analysis showed no racemization. MS: 129 (M+H).

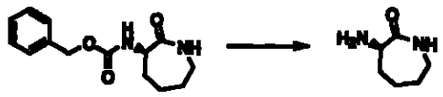
Example 5



Step 1

D-Z-α-amino-ε-caprolactam.

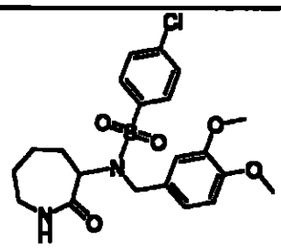
A mixture of 5.0 grams of N-α-Z-D-lysine, 4.4 grams of HOBt, 5.5 mL of N-methylmorpholine, 200 mL of dichloromethane, and 200 mL of dimethylformamide are treated with 3.8 grams of EDC. After 18 hours the mixture is partitioned between ethyl acetate and distilled water. (The two phase mixture was filtered to remove some insoluble material prior to separating the phases.) The aqueous phase is washed with ethyl acetate, and the combined organic extracts are washed with aqueous potassium carbonate, aqueous sodium bisulfate, and finally with brine. The solution is dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to afford 3.2 grams of a white solid, having m/z = 285.1.



D-α-amino-ε-caprolactam. All of the product from Step 1 is dissolved in 65 mL of methanol and treated with 100 mg of 10% palladium on carbon. The mixture is agitated for 36 hours under 30 psi of hydrogen, and then filtered. Mass spectral analysis shows m/z = 129.

D-α-Amino-δ-valerlactam and D-α-amino-γ-butyrlactam were made by the same procedure from N-α-Z-D-ornithine and N-α-Z-D-diaminobutyric acid respectively.

The following compounds are prepared essentially according to the methods and procedures described above. The mass spectra data in the following tables is experimentally derived and not calculated.

Ex. No.	Name	M+H$^+$	M+Na$^+$
1	4-Chloro-N-(4-hydroxy-3-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	439.1	
2	 4-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		475.1
3	4-Chloro-benzenesulfonic acid 4-{[(4-chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-methyl}-2-methoxy-phenyl ester	613.8	
4	4-chloro-N-(4-chlorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	427.0	

Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
5	4-Butyl-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		497.2
6	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-methoxy-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		471.1
7	7-Chloro-benzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonic acid (3,4-dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amide		517.0
8	4-Chloro-benzene-1,3-disulfonic acid 3-amide 1-[(3,4-dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amide]		554.1
9	4-Cyano-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		466.1
10	4-Bromo-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		519.0
11	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-4-phenoxy-benzenesulfonamide		533.2
12	1-Oxa-2,3-diaza-cyclopenta[a]naphthalene-5-sulfonic acid (3,4-dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amide		533.2
13	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-3-methyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		455.1
14	4-tert-Butyl-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		497.1
15	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-iodo-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		567.1
16	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-isocyanato-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		460.1
17	3-Bromo-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		520.0
18	Naphthalene-2-sulfonic acid (3,4-dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amide		491.1
19	3-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4-fluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		493.0

121

175

Ex. No.	Name	M+H$^+$	M+Na$^+$
20	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-3-fluoro-4-methyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		473.0
21	3,4-Dichloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		509.0
22	3-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		475.1
23	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		441.1
24	3,5-Dichloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		510.1
25	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-3,4-dimethoxy-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		501.2
26	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-methyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		455.1
27	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-methanesulfonyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		519.2
28	3-{4-[(3,4-Dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-sulfamoyl]-phenyl}-propionic acid methyl ester		527.1
29	N-{4-[(3,4-Dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-sulfamoyl]-phenyl}-acetamide		498.1
30	3-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4-methyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		489.0
31	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-4-trifluoromethoxy-benzenesulfonamide		525.1
32	4-Acetyl-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		483.1
33	N-{2-Chloro-4-[(3,4-dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-sulfamoyl]-phenyl}-acetamide		532.1
34	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide		509.1

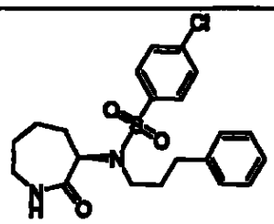
Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
35	2-(2,2,2-Trifluoro-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-7-sulfonic acid (3,4-dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)amide		592.2
36	3-Cyano-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		466.1
37	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-fluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		459.1
38	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-3,4-difluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		477.0
39	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-(1,1-dimethyl-propyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		511.2
40	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-isopropoxy-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		499.1
41	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-4-propyl-benzenesulfonamide		483.2
42	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-oxazol-5-yl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		486.2
43	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-4-pyrazol-1-yl-benzenesulfonamide		507.1
44	4-Bromo-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-3-fluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		538.1
45	4-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-2,5-difluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		511.0
46	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-3,5-difluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		477.1
47	Biphenyl-4-sulfonic acid (3,4-dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amide		517.1
48	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3,4-trifluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		495.1
49	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,4,5-trifluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		495.1

Ex. No.	Name	M+H$^+$	M+Na$^+$
50	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		531.0
51	N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-isopropyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		483.2
52	4-Chloro-N-cyclopropylmethyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		380
53	N-But-2-enyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	358	
54	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-pentyl-benzenesulfonamide	374.1	
55	4-Chloro-N-(2-ethyl-butyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	388.1	
56	4-Chloro-N-hexyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	388.1	
57	4-Chloro-N-(3-methylsulfanyl-propyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	392	
58	4-Chloro-N-heptyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	402.1	
59	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-phenyl-allyl)-benzenesulfonamide		442
60	4-Chloro-N-nonyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	430.2	
61	6-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-hexanoic acid methyl ester	432.2	
62	4-Chloro-N-(2-methyl-3-phenyl-allyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		457
63	N-(2-Benzyloxy-ethyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	438.1	
64	N-(2-Bromo-3-phenyl-allyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	498.9	
65	4-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-3-methyl-but-2-enoic acid	430.1	

124

118

Ex. No.	Name	M+H$^+$	M+Na$^+$
	ethyl ester		
66	4-Chloro-N-(2-ethyl-allyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	372	
67	4-Chloro-N-(2,2-dimethyl-propyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	374.1	
68	4-Chloro-N-isobutyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	359.8	
69	methyl (2-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}ethyl)carbamate		427.1
70	N-Butyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	360	
71	4-Chloro-N-(3-methyl-but-2-enyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		394.1
72	4-Chloro-N-(3-methyl-butyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	374.1	
73	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-phenethyl-benzenesulfonamide	408	
74	N-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	437.0	
75	4-chloro-N-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide		463.1
76	4-chloro-N-(3,4-dimethylbenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	421.0	
77	4-chloro-N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide		473.0
78	4-chloro-N-(4-methoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide		445.1
79	4-Chloro-N-naphthalen-2-ylmethyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	444	
80	4-Chloro-N-(3-iodo-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	520.1	

Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
81	4-chloro-N-(cyclohexylmethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	399.8	
82	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(4-phenoxybutyl)benzenesulfonamide	451.8	
83	N-[4-(benzyloxy)butyl]-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	465.8	
84	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(3-phenylpropyl)benzenesulfonamide	421.1	
85	4-chloro-N-[(2E)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-yl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide		455.1
86	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[(2E)-3-phenylprop-2-en-1-yl]benzenesulfonamide		441.1
87	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	303.0	
88	 4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(3-phenylpropyl)benzenesulfonamide	421.8	
89	N-[3-(benzyloxy)propyl]-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	451.9	
90	N-sec-Butyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	360	
91	tert-butyl ((1S)-1-benzyl-2-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}ethyl)carbamate		559.1
92	tert-butyl ((1S)-2-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}-1-methylethyl)carbamate		483.2

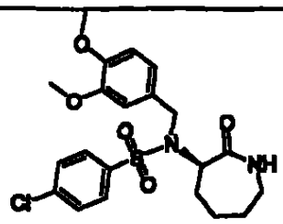
Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
93	(2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester		469.1
94	4-Chloro-N-(2,2-diphenyl-ethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		506
95	N-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	491.9	
96	4-Chloro-N-(2-methyl-4-phenyl-pentyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	463.8	
97	4-Chloro-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-allyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		472
98	4-chloro-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide		393.8
99	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-prop-2-yn-1-ylbenzenesulfonamide	341.8	
100	4-chloro-N-isobutyl-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	359.8	
101	4-chloro-N-[2-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)ethyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	476.9	
102	4-chloro-N-(8-hydroxyoctyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	431.9	
103	4-chloro-N-[3-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)propyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	490.9	
104	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)benzenesulfonamide	401.8	
105	4-chloro-N-decyl-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	443.9	
106	4-chloro-N-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	389.6	
107	N2-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-N2-[(3R)-2-	360.7	

127

121

Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
	oxoazepan-3-yl]glycinamide		
108	4-chloro-N-[4-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)butyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	504.9	
109	4-chloro-N-(6-methylheptyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	415.9	
110	N-butyl-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	359.8	
111	4-chloro-N-[3-(4-methoxyphenyl)propyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	451.9	
112	ethyl 6-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}hexanoate	445.8	
113	4-Chloro-N-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzyl}-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzene sulfonamide	565.6	
114	4-Fluoro-N-[3-methoxy-4-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-benzyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	528.6	
115	N-[3-Methoxy-4-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-benzyl]-4-methyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	524.6	
116	3,4-Difluoro-N-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzyl}-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	566.6	
117	N-{3-Methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzyl}-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-4-trifluoromethyl-benzenesulfonamide	598.6	
118	3-Fluoro-N-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzyl}-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	548.6	
119	4-Fluoro-N-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzyl}-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	548.5	

Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
120	4-chloro-N-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)ethoxy]benzyl}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	565.6	
121	N-Benzyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		415.2
122	4-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		475.1
123	4-chloro-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(3-phenylpropyl)benzenesulfonamide	393	
124	4-chloro-N-[(2E)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-yl]-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide		428
125	4-chloro-N-dodecyl-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	471.9	
126	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(2-phenylethyl)benzenesulfonamide	407.8	
127	ethyl 5-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}pentanoate	431.8	
128	4-chloro-N-(4-methylpentyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	387.8	
129	4-chloro-N-(2-methoxyethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	361.8	
130	ethyl 4-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}butanoate	417.8	
131	4-chloro-N-(6,7-dihydroxy-3,7-dimethyloctyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	475.6	
132	4-chloro-N-[(S)-3,7-dimethyloct-6-enyl]-N-((R)-2-oxoazepan-3-yl)benzenesulfonamide	441.8	
133	N-but-3-en-1-yl-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	357.7	
134	(R)-3-(4-chloro-N-(2-oxoazepan-3-yl)phenylsulfonamido)propanoic acid	375.8	

Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
135	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[(2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl]benzenesulfonamide		530.1
136	N-benzyl-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide		415.2
137	 4-chloro-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide		475.1
138	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-phenyl-propyl)-benzenesulfonamide	422.2	
139	4-chloro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]-N-(3-phenylpropyl)benzenesulfonamide	428	
140	4-chloro-N-[(2E)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-yl]-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]benzenesulfonamide	416	
141	4-chloro-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]benzenesulfonamide		428
142	N-(4-bromobenzyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]benzenesulfonamide		432
143	4-chloro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]-N-[(2E)-3-phenylprop-2-en-1-yl]benzenesulfonamide		462
144	4-chloro-N-(4-methoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]benzenesulfonamide	459	
145	4-chloro-N-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]benzenesulfonamide	408	
146	4-chloro-N-(2,4-difluorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]benzenesulfonamide		442
147	4-chloro-N-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide		436

Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
148	4-chloro-N-(2,4-difluorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide	401	
149	4-chloro-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-[(2E)-3-phenylprop-2-en-1-yl]benzenesulfonamide		414
150	4-chloro-N-(4-methoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide		418
151	4-chloro-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide		448
152	N-(4-bromobenzyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide	444	
153	4-Chloro-N-(3,4-dichloro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	462.8	
154	4-Chloro-N-(6-methoxy-naphthalen-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		496.1
155	4-Chloro-N-(2-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	423.7	
156	4-Chloro-N-(3-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	423.8	
157	4-Chloro-N-(4-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	423.5	
158	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-trifluoromethyl-benzyl)-benzenesulfonamide	461.8	
159	4-Chloro-N-(4-isopropoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	451.3	
160	N-(5-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	478.4	
161	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-pyridin-3-ylmethyl-benzenesulfonamide	395	
162	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-pyridin-2-ylmethyl-benzenesulfonamide	394.8	
163	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)-benzenesulfonamide	461.8	

Ex. No.	Name	M+H$^+$	M+Na$^+$
164	4-Chloro-N-(5,7-dimethyl-4-oxo-4H-chromen-3-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	490.2	
165	4-Chloro-N-(4-chloro-6-fluoro-2H-chromen-3-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		521.9
166	4-Chloro-N-[5-(2,4-difluoro-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		516.9
167	4-Chloro-N-(5-chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	446.7	
168	4-Chloro-N-[5-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl)-thiophen-2-ylmethyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		569.8
169	N-(3-Benzyloxy-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	499.8	
170	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-phenoxy-benzyl)-benzenesulfonamide	485.8	
171	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(4-phenoxy-benzyl)-benzenesulfonamide		508.1
172	4-([(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-methyl)-benzoic acid methyl ester	451.8	
173	N-(4-Bromo-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	472.7	
174	4-Chloro-N-(3,5-dichloro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	463	
175	N-[4-(4-tert-Butyl-thiazol-2-yl)-benzyl]-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	532.7	
176	4-Chloro-N-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		419

132

126

Ex. No.	Name	M+H$^+$	M+Na$^+$
177	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(2-trifluoromethyl-benzyl)-benzenesulfonamide	462.1	
178	4-Chloro-N-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		474
179	4-Chloro-N-(2-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		496
180	4-Chloro-N-(4-isobutyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	449.7	
181	4-Chloro-N-(2,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		476.2
182	N-(4-{[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-methyl}-phenyl)-acetamide		472.7
183	4-Chloro-N-(3-chloro-4-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		480
184	N-{4-[Bis-(2-chloro-ethyl)-amino]-benzyl}-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	534.1	
185	3-{[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-methyl}-benzoic acid methyl ester	451.7	
186	4-Chloro-N-(2-morpholin-4-yl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	478.9	
187	4-Chloro-N-(4,6-dichloro-2H-chromen-3-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		538.9
188	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-thiophen-2-ylmethyl-benzenesulfonamide	399.6	
189	4-Chloro-N-(2,6-dichloro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	463.7	
190	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-thiophen-3-ylmethyl-benzenesulfonamide	399.7	
191	N-(3-Bromo-4-fluoro-benzyl)-4-chloro-N-	490.8	

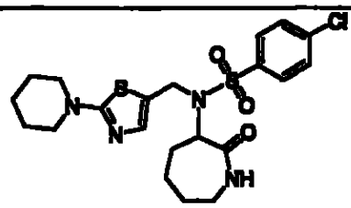
Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
	(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		
192	N-(5-Bromo-2-fluoro-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	490.7	
193	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-thiazol-2-ylmethyl-benzenesulfonamide	401	
194	4-Chloro-N-(2'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	483.8	
195	4-Chloro-N-(4-iodo-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	519.7	
196	N-(3-Bromo-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	472.7	
197	4-Chloro-N-(2,6-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	453.5	
198	4-Chloro-N-(2,3-dichloro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	463.1	
199	N-Biphenyl-4-ylmethyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	470.5	
200	N-(4-tert-Butyl-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	449.7	
201	N-(4-Benzyloxy-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		522.3
202	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-[1,2,3]thiadiazol-4-ylmethyl-benzenesulfonamide	402	
203	4-Chloro-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		469
204	N-(1-Benzyl-1H-indol-3-ylmethyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		544.9
205	4-Chloro-N-(2-methyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	407.8	

Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
206	N-(1-Benzenesulfonyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		545.1
207	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(1-phenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide	460.8	
208	4-Chloro-N-(5-ethyl-furan-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		433.9
209	4-Chloro-N-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	411.8	
210	4-Chloro-N-(4,5-dimethyl-furan-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		433.8
211	4-Chloro-N-(5-cyano-6-methylsulfanyl-pyridin-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	465.8	
212	4-Chloro-N-(4-methyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	407.9	
213	5-{[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-methyl}-1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid methyl ester		475.9
214	N-(2-Bromo-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	472.8	
215	4-Chloro-N-(3-methyl-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	463.3	
216	4-Chloro-N-(3-methyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	407.8	
217	4-chloro-N-(2,4-difluorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	429.8	
218	N-(biphenyl-2-ylmethyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	469.7	
219	4-chloro-N-(3-iodobenzyl)-N-[(3R)-2-	519.8	

Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
	oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide		
220	4-chloro-N-[3-(4-fluorophenoxy)benzyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	503.8	
221	4-chloro-N-(3,5-difluorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	429.8	
222	4-chloro-N-(3,5-dimethoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	453.7	
223	4-chloro-N-(2-cyanobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide		440.9
224	4-chloro-N-(3,4-difluorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	429.9	
225	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(2-[(phenylsulfonyl)methyl]benzyl)benzenesulfonamide	547.7	
226	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[4-(trifluoromethoxy)benzyl]benzenesulfonamide	477.7	
227	4-chloro-N-(2-naphthylmethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	443.7	
228	N-Biphenyl-2-ylmethyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	469.7	
229	4-chloro-N-(3-chlorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	427.8	
230	4-chloro-N-(3-cyanobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	418.8	
231	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[3-(trifluoromethoxy)benzyl]benzenesulfonamide	477.8	
232	4-chloro-N-(4-fluorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	411.7	
233	4-chloro-N-(2-chlorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	427.8	
234	4-chloro-N-[(2E)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide		462

~~136~~ 130

Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
235	4-Chloro-N-furan-2-ylmethyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	384.1	
236	4-Chloro-N-furan-3-ylmethyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	384	
237	4-Chloro-N-(4-cyano-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	419.1	
238	4-Chloro-N-(3,4-dimethyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	422.1	
239	4-Chloro-N-(2,5-dimethyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	422.1	
240	4-Chloro-N-(1-dimethylamino-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		448.1
241	4-Chloro-N-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-3-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	432	
242	N-Benzofuran-2-ylmethyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	435.2	
243	4-Chloro-N-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	434	
244	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(2,4,5-trimethyl-benzyl)-benzenesulfonamide		457.1
245	4-Chloro-N-(4-isopropyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		457.9
246	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(2,4,6-trimethyl-benzyl)-benzenesulfonamide		459.2
247	4-Chloro-N-(3-cyano-4-fluoro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		459.1
248	4-Chloro-N-(4-dimethylamino-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	437.1	
249	N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		460.1

Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
250	4-Chloro-N-(4-ethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		460.1
251	4-Chloro-N-(2-ethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		460.1
252	4-Chloro-N-(4-methoxy-2-methyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		460
253	4-Chloro-N-(3-fluoro-4-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		464.1
254	4-Chloro-N-naphthalen-1-ylmethyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	444.1	
255	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-quinolin-2-ylmethyl-benzenesulfonamide	445.1	
256	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-quinolin-3-ylmethyl-benzenesulfonamide	445.1	
257	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(4-oxo-4H-chromen-3-ylmethyl)-benzenesulfonamide	462	
258	N-(4-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	478.9	
259	 4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(2-piperidin-1-yl-thiazol-5-ylmethyl)-benzenesulfonamide	484.1	
260	4-Chloro-N-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	488.1	
261	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-phenoxy-thiophen-2-ylmethyl)-benzenesulfonamide		514
262	4-Chloro-N-(5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-	508.1	

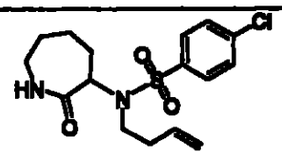
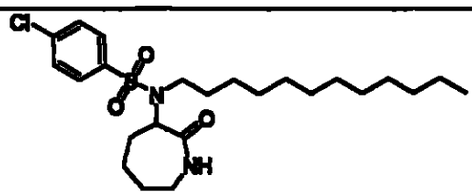
Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
	benzenesulfonamide		
263	4-Chloro-N-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		544.2
264	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-indol-3-ylmethyl]-benzenesulfonamide		609
265	4-Chloro-N-(3,5-dibromo-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	552	
266	4-Chloro-N-(2,3-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	454.2	
267	4-Chloro-N-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	479.9	
268	4-Chloro-N-(6-chloro-imidazo[2,1-b]thiazol-5-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	474	
269	4-Chloro-N-(4-methylsulfanyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		462
270	4-Chloro-N-(2,3-difluoro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	430.1	
270	4-Chloro-N-(5-ethyl-thiophen-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		450.1
271	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-vinyl-benzyl)-benzenesulfonamide	420.1	
272	4-Chloro-N-(2-fluoro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	412.1	
273	4-chloro-N-(3-methylbutyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	373.8	
274	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(3-phenoxypropyl)benzenesulfonamide	437.8	
275	methyl 4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzoate	451.8	

Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
276	N-(2-bromobenzyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	472.7	
277	N-(4-bromobenzyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	472.7	
278	methyl 3-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzoate	451.8	
279	4-chloro-N-(2-methylbenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	407.8	
280	4-Chloro-N-(4-fluoro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	412.1	
281	4-Chloro-N-(3-cyano-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	419.1	
282	4-Chloro-N-(2-chloro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	428	
283	4-Chloro-N-(3-chloro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	428	
284	4-Chloro-N-(4-chloro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	428.1	
285	4-Chloro-N-(3,4-difluoro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	430.1	
286	4-Chloro-N-(2,4-difluoro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	430.2	
287	4-Chloro-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-N-(3-phenyl-propyl)-benzenesulfonamide	428	
288	4-Chloro-N-(2-methyl-3-phenyl-allyl)-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-benzenesulfonamide	416	
289	4-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-benzenesulfonamide		428
290	N-(4-Bromo-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-benzenesulfonamide		432
291	4-Chloro-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-N-(3-phenyl-allyl)-benzenesulfonamide		462

140

734

Ex. No.	Name	M+H$^+$	M+Na$^+$
292	4-Chloro-N-(4-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-benzenesulfonamide	459	
293	4-Chloro-N-(3-fluoro-4-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-benzenesulfonamide	408	
294	4-Chloro-N-(2,4-difluoro-benzyl)-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-benzenesulfonamide		442
295	4-Chloro-N-(3-fluoro-4-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-benzenesulfonamide		436
296	4-Chloro-N-(2,4-difluoro-benzyl)-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-benzenesulfonamide	401	
297	4-Chloro-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-N-(3-phenyl-allyl)-benzenesulfonamide		414
298	4-Chloro-N-(4-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-benzenesulfonamide		418
299	4-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-benzenesulfonamide		448
300	N-(4-Bromo-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-benzenesulfonamide	444	
301	4-Chloro-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-N-(3-phenyl-propyl)-benzenesulfonamide	393	
302	4-Chloro-N-(2-methyl-3-phenyl-allyl)-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-benzenesulfonamide		428
303	N-(3-Benzyloxy-propyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	451.9	
304	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-benzenesulfonamide	477.7	
305	4-Chloro-N-(3,5-difluoro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	429.8	
306	4-Chloro-N-[3-(4-fluoro-phenoxy)-benzyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	503.8	
307	4-Chloro-N-(8-hydroxy-octyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	431.9	
308	4-Chloro-N-(6-methyl-heptyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	415.9	

Ex. No.	Name	M+H$^+$	M+Na$^+$
309	4-Chloro-N-(4-methyl-pentyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	387.8	
310	4-Chloro-N-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	504.9	
311	 N-But-3-enyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	357.7	
312	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-prop-2-ynyl-benzenesulfonamide	341.8	
313	4-Chloro-N-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	490.9	
314	4-Chloro-N-(3,5-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	453.7	
315	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-phenoxy-propyl)-benzenesulfonamide	437.8	
316	4-Chloro-N-(6,7-dihydroxy-3,7-dimethyl-octyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	475.6	
317	6-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-hexanoic acid ethyl ester	445.8	
318	 4-Chloro-N-dodecyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	471.9	
319	4-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-butyric acid ethyl ester	417.8	

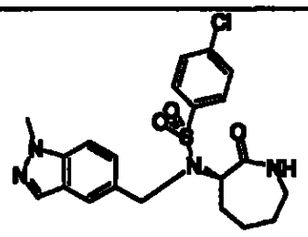
Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
320	4-Chloro-N-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	389.6	
321	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-benzenesulfonamide	477.8	
322	N-(2-Benzenesulfonylmethyl-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	547.7	
323	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-benzenesulfonamide	401.8	
324	4-Chloro-N-(2-methoxy-ethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	361.8	
325	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(4-phenoxy-butyl)-benzenesulfonamide	451.8	
326	N-(4-Benzyloxy-butyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	465.8	
327	4-Chloro-N-(3-methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	565.6	
328	5-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-pentanoic acid ethyl ester	431.8	
329	4-Chloro-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	476.9	
330	4-Chloro-N-(3,7-dimethyl-oct-6-enyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	441.8	
331	4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-benzenesulfonamide		530.1
332	4-Chloro-N-decyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide	443.9	
333	4-Chloro-N-(3,7-dimethyl-octa-2,6-dienyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-		462

143

137

Ex. No.	Name	M+H+	M+Na+
	benzenesulfonamide		
334	{2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-ethyl}-carbamic acid methyl ester		427.1
335	{2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester		483.2
336	4-Chloro-N-(2-cyano-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide		440.9
337	3-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-propionic acid	375.8	
338	2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-acetamide	360.7	

The following compounds can be prepared essentially according to the methods and procedures described above.

339	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)methyl]benzenesulfonamide
340	4-chloro-N-[(1,2-dimethyl-1H-benzimidazol-6-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide
341	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[(3-oxo-1,3-dihydro-2,1-benzisoxazol-6-yl)methyl]benzenesulfonamide
342	4-chloro-N-[(2,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide
343	 4-chloro-N-[(1-methyl-1H-indazol-5-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide
344	4-chloro-N-(furo[3,2-b]pyridin-5-ylmethyl)-N-[(3R)-2-

144

138

	oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide
345	N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ylmethyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide
346	4-chloro-N-[(3,3-dimethyl-3H-indazol-6-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide
347	4-chloro-N-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-5-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide
348	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(quinoxalin-6-ylmethyl)benzenesulfonamide
349	4-chloro-N-[(3-oxido-1,4-dihydro-2,3,1,4-benzoxathiadiazin-6-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide
350	4-chloro-N-[(1-ethoxy-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide
351	4-chloro-N-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide
352	4-chloro-N-(isoquinolin-7-ylmethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide
353	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(quinolin-6-ylmethyl)benzenesulfonamide
354	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(quinolin-7-ylmethyl)benzenesulfonamide
355	4-chloro-N-(isoquinolin-6-ylmethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide

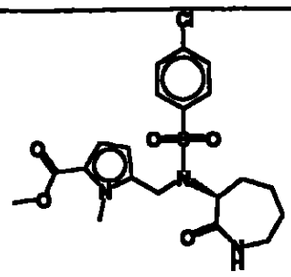
The following compounds are prepared essentially according to the methods and procedures described above.

Cmpnd No.	Name	M+H	M+Na
356	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]benzenesulfonamide	460	-
357	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[(2-piperidin-1-yl-1,3-thiazol-5-yl)methyl]benzenesulfonamide	483	-

145

139

358	4-chloro-N-[(6-methoxypyridin-3-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	424	-
359	N-[(6-bromopyridin-2-yl)methyl]-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	473.9	-
360	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[(2E)-3-pyridin-3-ylprop-2-en-1-yl]benzenesulfonamide	420	-
361	4-chloro-N-[(1-methyl-1H-indol-2-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	468
362	4-chloro-N-[(5-chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	444.9	-
363	4-chloro-N-[(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	410.9	-
364	4-chloro-N-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	427.9	-
365	4-chloro-N-[(3-methyl-1-benzothien-2-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	484.9
366	4-chloro-N-{[5-cyano-6-(methylthio)pyridin-2-yl]methyl}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	464.9	-
367	N-[(6-bromopyridin-3-yl)methyl]-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	473.9	-
368	4-chloro-N-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	396.9	-

369	 methyl 5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylate	-	475.9
370	4-chloro-N-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	417.9
371	4-chloro-N-[(6-methylpyridin-2-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	407.9	-
372	N-[(1-benzyl-1H-indol-3-yl)methyl]-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	544
373	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(1,3-thiazol-2-ylmethyl)benzenesulfonamide	399.9	-
374	4-chloro-N-[(5-methyl-2-furyl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	418.9
375	4-chloro-N-[(5-methyl-2-thienyl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	434.9
376	4-chloro-N-[(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	397	-
377	4-chloro-N-({5-(methylthio)-2-thienyl]methyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	466.9
378	4-chloro-N-[(5-chloro-2-furyl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	438.9
379	N-[(5-bromo-2-furyl)methyl]-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	484.8

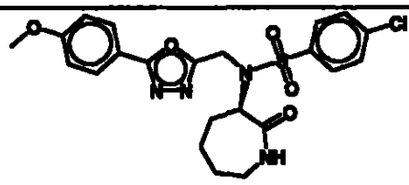
147

141

380	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[(6-piperidin-1-ylpyridin-3-yl)methyl]benzenesulfonamide	477	-
381	4-chloro-N-[(6-morpholin-4-ylpyridin-3-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	479	-
382	4-chloro-N-[(1-methyl-1H-indol-3-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	468
383	4-chloro-N-[(2-ethyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	411	-
384	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[(2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]benzenesulfonamide	459	-
385	N-[(2-butyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	439	-
386	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-{[6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]methyl}benzenesulfonamide	462	-
387	4-chloro-N-(1H-imidazol-5-ylmethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	383	-
388	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(1,2,3-thiadiazol-4-ylmethyl)benzenesulfonamide	400.9	-
389	4-chloro-N-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	383	-
390	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(1,3-thiazol-5-ylmethyl)benzenesulfonamide	399.9	-
391	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(1H-pyrrol-2-ylmethyl)benzenesulfonamide	-	403.9
392	4-chloro-N-[(2-chloro-1,3-thiazol-5-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	433.9	-

148

142

393	4-chloro-N-{[2-(diethylamino)-1,3-thiazol-5-yl]methyl}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	471	-
394	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(quinolin-3-ylmethyl)benzenesulfonamide	444	-
395	4-chloro-N-[(5-chloro-1,2,4-thiadiazol-3-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	435	-
396	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl]benzenesulfonamide	460	-
397	 4-chloro-N-{[5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	491	-
398	4-chloro-N-[2-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	479	-
399	4-chloro-N-{[5-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]methyl}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	480	-
400	4-chloro-N-({4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	558	-
401	4-chloro-N-({5-[2-(methylthio)pyridin-3-yl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}methyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	508	-
402	4-chloro-N-(3-fluoro-4-methylbenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	425	-
403	4-chloro-N-[(1-methyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	448	-

404	4-chloro-N-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	398	-
405	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(pentafluorobenzyl)benzenesulfonamide	482.9	-
406	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-{[(2S)-5-oxopyrrolidin-2-yl]methyl}benzenesulfonamide	400	-
407	5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-phenylthiophene-2-carboxamide	518	-
408	5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-furylmethyl)thiophene-2-carboxamide	522	-
409	5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)thiophene-2-carboxamide	539	-
410	5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]thiophene-2-carboxamide	546	-
411	5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-pyridin-3-ylethyl)thiophene-2-carboxamide	547	-
412	5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1S)-1-phenylethyl]thiophene-2-carboxamide	546	-
413	N-butyl-5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)thiophene-2-carboxamide	498	-
414	5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-cyclopropyl-2-furamide	467	-
415	5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-furylmethyl)-2-furamide	506	-

150

144

416	5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-2-furamide	523	-
417	5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]-2-furamide	530	-
418	5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-pyridin-3-ylethyl)-2-furamide	531	-
419	N-butyl-5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-2-furamide	482	-
420	N-benzyl-5-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-2-furamide	516	-
421	N-(4-benzoylbenzyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	496.8	-
422	N-(2-aminoethyl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	479	-
423	tert-butyl 4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)piperidine-1-carboxylate	-	522

The following compounds are prepared essentially according to the methods and procedures described above.

Cmpnd. No.	Name	M+H	M+Na
424	4-chloro-N-(4-nitrobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	437.0	-
425	ethyl (2E)-4-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}-3-methylbut-2-enoate	429.0	-
426	ethyl 2-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-	429.0	-

	yl]amino}methyl)cyclopropanecarboxylate		
427	methyl 6-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}hexanoate	431.0	-
428	4-chloro-N-(cyclopropylmethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	357.0	-
429	4-chloro-N-[4-(methylthio)benzyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	460.9
430	4-chloro-N-[4-(methylsulfinyl)benzyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	454.9	-
431	4-chloro-N-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	470.9	-
432	N-(4-aminobenzyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	429.9
433	N-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)phenyl]benzamide	-	533.9
434	N-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)phenyl]butanamide	-	500.0
435	N-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)phenyl]cyclohexanecarboxamide	-	540.0
436	N-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)phenyl]pyridine-2-carboxamide	-	535.0
437	N-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)phenyl]pyrazine-2-carboxamide	-	536.0
438	methyl [4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)phenyl]carbamate	-	488.0
439	phenyl [4-({[(4-	-	550.0

	chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)phenyl]carbamate		
440	isopropyl [4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)phenyl]carbamate	-	515.9
441	4-chloro-N-(4-{[(methylamino)carbonyl]amino}benzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	487.0
442	4-chloro-N-(4-{[(isopropylamino)carbonyl]amino}benzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	515.0
443	N-{4-[(anilinocarbonyl)amino]benzyl}-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	549.0
444	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[4-({[(2-phenylethyl)amino]carbonyl}amino)benzyl]benzenesulfonamide	-	577.0
445	4-chloro-N-[4-({[(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)amino]carbonyl}amino)benzyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	-	568.0
446	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2,2-dimethylpropyl)benzamide	506.1	-
447	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl}[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)benzamide	533.0	-
448	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(1-methyl-1-phenylethyl)benzamide	554.0	-
449	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-pyridin-3-ylethyl)benzamide	541.0	-
450	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl]benzamide	544.0	-

153

147

451	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-methylprop-2-en-1-yl)benzamide	490.0	-
452	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N,N-diethylbenzamide	492.0	-
453	N-[2-(tert-butylthio)ethyl]-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	552.0	-
454	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(4-methylcyclohexyl)benzamide	532.0	-
455	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-cyclobutylbenzamide	490.0	-
456	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-cyclopentylbenzamide	504.0	-
457	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2,3-dihydro-1H-indan-2-yl)benzamide	552.0	-
458	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-cyclopropylbenzamide	476.0	-
459	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[2-(dimethylamino)-1-methylethyl]benzamide	521.1	-
460	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)benzamide	519.9	-
461	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)benzamide	552.0	-
462	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[4-(diethylamino)-1-methylbutyl]benzamide	577.0	-

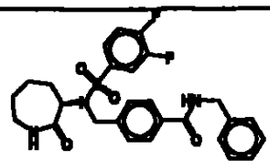
463	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzamide	533.1	-
464	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-methylbutyl)benzamide	506.0	-
465	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-isopropoxyethyl)benzamide	522.0	-
466	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-cyclohexylbenzamide	518.0	-
467	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[3-(methylthio)propyl]benzamide	524.0	-
468	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-furylmethyl)benzamide	516.0	-
469	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(3-phenylpropyl)benzamide	554.0	-
470	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]benzamide	524.1	-
471	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-pyridin-3-ylbenzamide	513.0	-
472	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-propylbenzamide	478.0	-
473	N-butyl-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	492.0	-
474	N-benzyl-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	526.0	-

475	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(3,5-difluorobenzyl)benzamide	562.0	-
476	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(1-phenylethyl)benzamide	540.0	-
477	4-chloro-N-{4-[(2,5-dimethyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)carbonyl]benzyl}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	516.0	-
478	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)benzyl]benzenesulfonamide	490.0	-
479	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-isopropylbenzamide	478.0	-
480	N-(tert-butyl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	492.0	-
481	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-hydroxy-2-phenylethyl)benzamide	556.0	-
482	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-cyclohexyl-N-methylbenzamide	532.1	-
483	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-phenylethyl)benzamide	540.0	-
484	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-1,3-thiazol-2-ylbenzamide	518.9	-
485	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-phenylbenzamide	512.0	-
486	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-isobutylbenzamide	492.0	-

487	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-methylcyclohexyl)benzamide	532.1	-
488	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-cyclopentyl-N-methylbenzamide	518.1	-
489	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N,N-diisopropylbenzamide	520.1	-
490	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(5-methylpyrazin-2-yl)methyl]benzamide	542.0	-
491	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(4-hydroxycyclohexyl)benzamide	534.0	-
492	4-chloro-N-(cyanomethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	342.0	-
493	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl]benzenesulfonamide	519.0	-
494	tert-butyl [4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-2-fluorophenyl]carbamate	-	548.0
495	N-benzyl-2-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)phenyl]acetamide	540.0	-
496	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzyl]benzenesulfonamide	504.0	-
497	2-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)phenyl]-N-(3,5-difluorobenzyl)acetamide	576.0	-
498	2-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)phenyl]-N-cyclohexylpropanamide	-	568.0
499	2-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-	-	570.0

	2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)phenoxy]-N-cyclohexylacetamide		
500	N-benzyl-2-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)phenoxy]acetamide	-	578.0
501	N-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-2-fluorophenyl]-2-phenylacetamide	-	566.0
502	N-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-2-fluorophenyl]benzamide	-	552.0
503	N-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-2-fluorophenyl]butanamide	-	518.0
504	N-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-2-fluorophenyl]pyridine-2-carboxamide	-	553.0
505	N-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-2-fluorophenyl]-4-phenylbutanamide	-	594.0
506	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1R)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]benzamide	570.0	-
507	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1R)-1-(4-fluorophenyl)ethyl]benzamide	558.0	-
508	4-chloro-N-{4-[(6-fluoro-2-methyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)carbonyl]benzyl}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	584.0	-
509	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-thienylmethyl)benzamide	532.0	-
510	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[1-(methoxymethyl)propyl]benzamide	522.0	-
511	ethyl 4-{[4-({[(4-	591.0	-

	chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzoyl]amino}piperidine-1-carboxylate		
512	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]benzamide	568.0	-
513	N-[(1S)-2-(benzyloxy)-1-(hydroxymethyl)ethyl]-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	599.0	-
514	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1R)-2-hydroxy-1-phenylethyl]benzamide	556.0	-
515	4-chloro-N-[4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcarbonyl)benzyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	552.0	-
516	N-(4-{[(2S)-2-(anilinomethyl)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}benzyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	595.0	-
517	N-(3-tert-butyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	572.0	-
518	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[3-(2-furyl)-1H-pyrazol-5-yl]benzamide	568.0	-
519	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[2-morpholin-4-yl-5-(trifluoromethyl)phenyl]benzamide	665.0	-
520	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[2-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl]benzamide	577.0	-
521	N-(4-acetylphenyl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	554.0	-
522	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-	578.0	-

	oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamide		
523	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamide	578.0	-
524	N-(5-tert-butylisoxazol-3-yl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	559.0	-
525	N-(6-bromopyridin-2-yl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	593.0	-
526	N-benzyl-4-({[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	528.0	-
527	N-benzyl-4-({[(3-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	526.0	-
528	 N-benzyl-4-({[(3,4-difluorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	528.0	-
529	N-benzyl-4-({[(3-chloro-4-fluorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	544.0	-
530	N-benzyl-4-({[(4-fluorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	510.0	-
531	4-({[(3,5-difluorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	438.0	-
532	4-({[(3-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	436.0	-
533	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzoic acid	437.0	-

160

154

534	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	436.0	-
535	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1S)-1-phenylethyl]benzamide	540.0	-
536	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl]benzamide	570.0	-
537	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1R)-1-phenylethyl]benzamide	540.0	-
538	N-(3-chloro-2,6-difluorobenzyl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	596.0	-
539	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(1-naphthylmethyl)benzamide	576.0	-
540	4-chloro-N-(4-[(3-methylpiperazin-1-yl)carbonyl]benzyl}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	519.0	-
541	N-(1-benzylpiperidin-3-yl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	609.2	-
542	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(4-isopropylbenzyl)benzamide	568.0	-
543	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-hydroxy-1-methylethyl)benzamide	494.0	-
544	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(1-pyridin-4-ylethyl)benzamide	541.0	-
545	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(4-fluorobenzyl)benzamide	544.0	-
546	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-	586.0	-

	oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2,5-dimethoxybenzyl)benzamide		
547	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-piperidin-3-ylbenzamide	519.0	-
548	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(pyrazin-2-ylmethyl)benzamide	528.0	-
549	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(3,5-dimethylbenzyl)benzamide	554.0	-
550	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2,6-dichlorobenzyl)benzamide	594.0	-
551	N-(5-chloro-2-methylbenzyl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	574.0	-
552	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1S)-1-phenylpropyl]benzamide	554.0	-
553	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1R)-1-phenylpropyl]benzamide	554.0	-
554	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(3-methylbenzyl)benzamide	540.0	-
555	N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	545.0	-
556	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[3-(trifluoromethoxy)benzyl]benzamide	610.0	-
557	N-(biphenyl-3-ylmethyl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	602.0	-
558	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-	530.0	-

	oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(5-methyl-2-furyl)methyl]benzamide		
559	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzamide	592.0	-
560	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[4-(methylthio)benzyl]benzamide	572.0	-
561	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]benzamide	566.0	-
562	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2,5-dimethylbenzyl)benzamide	554.0	-
563	N-[(1R)-1-(3-bromophenyl)ethyl]-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	620.0	-
564	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1S)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]benzamide	570.0	-
565	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1S)-1-(3-methoxyphenyl)ethyl]benzamide	570.0	-
566	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]benzamide	552.0	-
567	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-cyanoethyl)-N-cyclopropylbenzamide	529.0	-
568	N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	545.0	-
569	N-(3-chloro-2-methylbenzyl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	574.0	-
570	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-	562.0	-

163
157

	oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2,6-difluorobenzyl)benzamide		
571	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]benzamide	531.0	-
572	N-(1-benzothien-3-ylmethyl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	582.0	-
573	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2,3-dichlorobenzyl)benzamide	594.0	-
574	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[3-(1H-pyrrol-1-yl)benzyl]benzamide	591.0	-
575	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-ethoxybenzyl)benzamide	570.0	-
576	N-(6-chloro-2-fluoro-3-methylbenzyl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	592.0	-
577	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-methyl-N-[(1R)-1-phenylethyl]benzamide	554.0	-
578	N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	609.0	-
579	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[2-(trifluoromethoxy)benzyl]benzamide	610.0	-
580	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2,3-dimethylbenzyl)benzamide	554.0	-
581	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2,5-difluorobenzyl)benzamide	562.0	-
582	N-(3-bromo-4-fluorobenzyl)-4-({[(4-	622.0	-

	chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide		
583	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[4-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl]benzamide	612.0	-
584	N-(3-chloro-4-fluorobenzyl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	578.0	-
585	N-[(1S,2S)-2-(benzyloxy)cyclopentyl]-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	610.0	-
586	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-methyl-N-(pyridin-3-ylmethyl)benzamide	541.0	-
587	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(3,4-dihydroxybenzyl)benzamide	558.0	-
588	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)benzamide	572.0	-
589	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-({3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-methylpyridin-4-yl}methyl)benzamide	587.0	-
590	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(3-fluorobenzyl)benzamide	544.0	-
591	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl]benzamide	534.0	-
592	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzamide	566.0	-
593	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(pyridin-3-ylmethyl)benzamide	527.0	-

165.

159

594	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(pyridin-4-ylmethyl)benzamide	527.0	-
595	N-(2-chlorobenzyl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	560.0	-
596	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]benzamide	568.0	-
597	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-methylbenzyl)benzamide	540.0	-
598	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]benzamide	506.0	-
599	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1R,6S)-6-(hydroxymethyl)cyclohex-3-en-1-yl]benzamide	546.0	-
600	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]benzamide	594.0	-
601	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(3,4-dimethoxybenzyl)benzamide	586.0	-
602	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[cyano(phenyl)methyl]benzamide	551.0	-
603	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(3,5-dichlorobenzyl)benzamide	594.0	-
604	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[4-(trifluoromethoxy)benzyl]benzamide	610.0	-
605	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[4-(methylsulfonyl)benzyl]benzamide	604.0	-

166

160

606	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(3,4-dichlorobenzyl)benzamide	596.0	-
607	N-(4-chlorobenzyl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	560.0	-
608	4-chloro-N-(4-{[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}benzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	520.0	-
609	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-cyclohexyl-N-ethylbenzamide	546.2	-
610	4-chloro-N-(4-{[2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl]carbonyl}benzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	534.0	-
611	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(4-{[(2S)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}benzyl)benzenesulfonamide	573.2	-
612	1-[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzoyl]-L-prolinamide	533.0	-
613	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N,N-bis(pyridin-3-ylmethyl)benzamide	618.0	-
614	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1R,2S)-2-(hydroxymethyl)cyclohexyl]benzamide	548.0	-
615	N-[(1R,2S)-2-(aminocarbonyl)cyclohexyl]-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	561.0	-
616	3-{[4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzoyl]amino}benzamide	555.0	-
617	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-	652.0	-

	oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(3-iodobenzyl)benzamide		
618	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-furylmethyl)-N-methylbenzamide	530.0	-
619	N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-ethylbenzamide	623.0	-
620	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-cyclohexyl-N-(2-hydroxyethyl)benzamide	562.0	-
621	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(5-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl)methyl]benzamide	560.0	-
622	N-{[3-(4-chlorophenyl)isoxazol-5-yl]methyl}-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	627.0	-
623	N-(4-chloro-2-methylbenzyl)-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	-	596.0
624	N-[(1R,2R)-2-(benzyloxy)cyclopentyl]-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	610.0	-
625	N-[(1R,2R)-2-(benzyloxy)cyclohexyl]-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	624.2	-
626	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-isopropyl-N-(2-pyridin-4-ylethyl)benzamide	583.0	-
627	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)benzamide	518.0	-
628	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)methyl]benzamide	543.0	-

168

162

629	N-benzyl-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-methylbenzamide	540.0	-
630	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-methylbenzamide	524.0	-
631	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methylbenzamide	494.0	-
632	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(3-hydroxy-3-phenylpropyl)-N-methylbenzamide	584.0	-
633	4-chloro-N-[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)benzyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	506.0	-
634	4-chloro-N-{4-[(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)carbonyl]benzyl}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	506.0	-
635	N,N-diallyl-4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)benzamide	516.0	-
636	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(1-pyridin-3-ylethyl)benzamide	541.0	-
637	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-methyl-N-prop-2-yn-1-ylbenzamide	488.0	-
638	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(2-methoxyethyl)-N-propylbenzamide	536.0	-
639	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-methyl-N-propylbenzamide	492.0	-
640	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-isopropyl-N-methylbenzamide	492.0	-

641	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(1,4-dioxan-2-ylmethyl)benzamide	536.0	-
642	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(3-methylpyridin-2-yl)methyl]benzamide	541.0	-
643	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-{[(2R)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methyl}benzamide	547.0	-
644	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-methyl-N-(1-methylpyrrolidin-3-yl)benzamide	533.0	-
645	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(3-methyl-2-thienyl)methyl]benzamide	546.0	-
646	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]benzamide	558.0	-
647	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[(2,5-dimethyl-3-furyl)methyl]benzamide	544.0	-
648	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(3-furylmethyl)benzamide	516.0	-
649	4-chloro-N-(4-fluoro-3-nitrobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	456.0	-
650	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-(1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]ethyl)benzamide	618.0	-
651	4-({[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}methyl)-N-[1-(4-fluorophenyl)ethyl]benzamide	558.0	-
652	4-chloro-N-(4-cyanobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	418.0	-
653	4-chloro-N-[4-(chloromethyl)benzyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	441.0	-

170

164

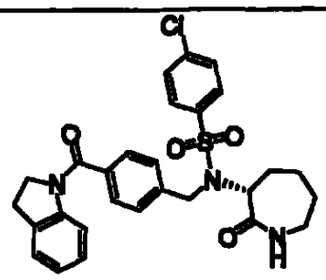
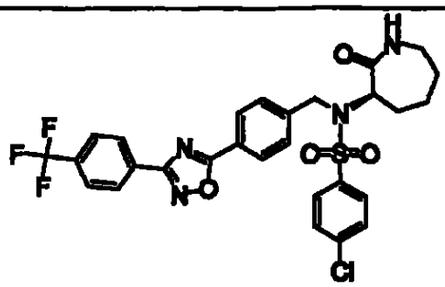
654	4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(4-[(2-phenylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]benzyl)benzenesulfonamide	566.0	-
655	4-chloro-N-[4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylcarbonyl)benzyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	538.0	-
656	4-chloro-N-(4-[(2-methylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]benzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	504.0	-
657	4-chloro-N-(4-[(2-ethylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]benzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	518.0	-

The following compounds are prepared essentially according to the methods and procedures described above.

Cmpnd. No.	Name	M+H	M+Na
658	4-chloro-N-[(1-isopropyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)methyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	476	-
659	4-chloro-N-(1,3-dihydro-2,1,3-benzothiadiazol-5-ylmethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide	451	-

The following compounds are prepared essentially according to the methods and procedures described above.

Cmpnd No.	Name	M+H	M+Na

660	 4-Chloro-N-[4-(2,3-dihydro-indole-1-carbonyl)-benzyl]-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	538.0	-
661	4-Chloro-N-[4-(2-methyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-benzyl]-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	504.0	-
662	4-Chloro-N-[4-(2-ethyl-pyrrolidine-1-carbonyl)-benzyl]-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	518.0	-
663	4-Chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-N-[4-(1H-tetrazol-5-yl)-benzyl]-benzenesulfonamide	461.0	-
664	4-Chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-N-[4-(3-pyridin-2-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-benzyl]-benzenesulfonamide	538.0	-
665	4-Chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-N-[4-(3-pyridin-4-yl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-benzyl]-benzenesulfonamide	538.0	-
666	 4-Chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-N-{4-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-benzyl}-benzenesulfonamide	605.0	-

667	4-Chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-N-[4-(3-p-tolyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-benzyl]-benzenesulfonamide	551.0	-
668	4-Chloro-N-{4-[3-(4-fluoro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-benzyl}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	555.0	-
669	4-Chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-N-[4-(3-phenyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-benzyl]-benzenesulfonamide	537.0	-
670	4-Chloro-N-{4-[5-(3-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzyl}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	567.0	-
671	4-Chloro-N-{4-[5-(4-hydroxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzyl}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	553.0	-
672	4-Chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-N-[4-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-benzenesulfonamide	537.0	-
673	4-Chloro-N-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzyl}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	567.0	-
674	4-Chloro-N-{4-[5-(2-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzyl}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	567.0	-
675	4-Chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-N-[4-(5-m-tolyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-benzenesulfonamide	551.0	-
676	N-[4-(5-Benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-4-chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	551.0	-
677	4-Chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-N-[4-(5-pyridin-4-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-benzenesulfonamide	538.0	-
678	4-Chloro-N-[4-(5-furan-2-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	527.0	-

679	4-Chloro-N-{4-[5-(2,5-dichloro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzyl}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	606.0	-
680	4-Chloro-N-{4-[5-(4-chloro-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzyl}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	571.0	-
681	4-Chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-N-[4-(5-pyridin-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-benzenesulfonamide	538.0	-
682	4-Chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-N-[4-(5-propyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-benzenesulfonamide	503.0	-
683	4-Chloro-N-{4-[5-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzyl}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	541.0	-
684	4-Chloro-N-[4-(5-methoxymethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	505.0	-
685	N-[4-(5-Butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-4-chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	517.0	-
686	4-Chloro-N-{4-[5-(5-methyl-thiophen-2-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzyl}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	557.0	-
687	4-Chloro-N-[4-(5-isopropyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	503.0	-
688	4-Chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-N-[4-(5-thiophen-3-yl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-benzenesulfonamide	543.0	-
689	N-[4-(5-tert-Butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-4-chloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	517.0	-
690	4-Chloro-N-[4-(5-cyclohexyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-benzyl]-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-yl]-benzenesulfonamide	543.0	-

174

768

Notch signaling assay for selective inhibitors of gamma secretase.

A convergence of evidence indicates that the gamma secretase complex, comprised of the presenilin subunits, mediates the intra-membrane cleavage of Amyloid precursor protein (APP), and the Notch family of proteins (De Strooper, B., P. Saftig, K. Craessaerts, H. Vanderstichele, G. Guhde, W. Annaert, K. Von Figura and F. Van Leuven (1998). "Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein." Nature 391(6665): 387-90; De Strooper, B., W. Annaert, P. Cupers, P. Saftig, K. Craessaerts, J. S. Mumm, E. H. Schroeter, V. Schrijvers, M. S. Wolfe, W. J. Ray et al. (1999). "A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain." Nature 398(6727): 518-22; Mumm, J. S., E. H. Schroeter, M. T. Saxena, A. Griesemer, X. Tian, D. J. Pan, W. J. Ray and R. Kopan (2000). "A ligand-induced extracellular cleavage regulates gamma-secretase-like proteolytic activation of Notch1." Mol Cell 5(2): 197-206; Zhang, Z., P. Nadeau, W. Song, D. Donoviel, M. Yuan, A. Bernstein and B. A. Yankner (2000). "Presenilins are required for gamma-secretase cleavage of beta-APP and transmembrane cleavage of Notch-1." Nat Cell Biol 2(7): 463-5). Cleavage of APP by gamma secretase leads to β-amyloid synthesis. Cleavage of Notch1 by gamma secretase results in release of the Notch intracellular domain (NICD), which translocates to the nucleus and activates gene expression (Jarriault, S., C. Brou, F. Logeat, E. H. Schroeter, R. Kopan and A. Israel (1995). "Signalling downstream of activated mammalian Notch." Nature 377(6547): 355-8; Kopan, R., E. H. Schroeter, H. Weintraub and J. S. Nye (1996). "Signal transduction by activated Notch: importance of proteolytic processing and its regulation by the extracellular domain." Proc Natl Acad Sci U S A 93(4): 1683-8; Schroeter, E.

H., J. A. Kisslinger and R. Kopan (1998). "Notch-1 signalling requires ligand-induced proteolytic release of intracellular domain." Nature 393(6683): 382-6). In particular, Notch signaling activates transcription of the mammalian homolog of the *Drosophila* transcription factor *hairy-enhancer of split* (*Hes*). Transcriptional activation of *Hes1* is mediated by de-repression of CBF1/RBPJk upon binding by NICD in the nucleus. These facts have been exploited to develop a reporter gene assay for Notch Signaling Hsieh, J. J., T. Henkel, P. Salmon, E. Robey, M. G. Peterson and S. D. Hayward (1996). "Truncated mammalian Notch1 activates CBF1/RBPJk-repressed genes by a mechanism resembling that of Epstein-Barr virus EBNA2." Mol Cell Biol 16(3): 952-9; Lu, F. M. and S. E. Lux (1996). "Constitutively active human Notch1 binds to the transcription factor CBF1 and stimulates transcription through a promoter containing a CBF1-responsive element." Proc Natl Acad Sci U S A 93(11): 5663-7).

Gamma secretase inhibitors have been observed to block NICD formation, and inhibit Notch signaling (De Strooper, B., W. Annaert, P. Cupers, P. Saftig, K. Craessaerts, J. S. Mumm, E. H. Schroeter, V. Schrijvers, M. S. Wolfe, W. J. Ray et al. (1999). "A presenilin-1-dependant gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain." Nature 398(6727): 518-22). Due to the importance of Notch signaling in cell fate determination, and tissue differentiation during both development and in the adult, inhibition of Notch signaling by gamma secretase inhibitors is postulated to be a limiting factor in their therapeutic utility. In order to identify selective gamma secretase inhibitors, testing herein employs a reporter gene based Notch signaling assay using a constitutively active rat Notch1 construct (EEDN1) provided by Dr. Gerry Weinmaster, [University of California at Los Angeles (UCLA)] as described

by Shawber, et al., Development 122(12): 3765-73, (1996). "Notch signaling inhibits muscle cell differentiation through a CBF1-independent pathway." Development 122(12): 3765-73 in combination with the CBF1 repressible Luciferase reporter gene 4xwtCBF1Luc (Hsieh, J. J., et al., (1996). Mol Cell Biol 16(3): 952-9).

When 4xwtCBF1 Luciferase is co-transfected with NotchΔE (ZEDN1), γ-secretase cleavage of NotchΔE releases the Notch intracellular domain (NICD), which translocates to the nucleus and de-represses CBF1mediated transcriptional repression, leading to transcription of the Luciferase reporter gene. Luciferase activity is easily assayed in cell extracts using commercially available kits. The activity of the reporter gene is directly correlated with gamma secretase cleavage of NotchΔE, and as such, a reduction in Luciferase activity provides a convenient measure of inhibition of gamma secretase cleavage of NotchΔE. A comparison of the IC50 values of compounds for inhibition of Notch signaling versus inhibition of β-amyloid production in 293sw cells is employed to guide in the selection of compounds that have the desired property of potent inhibition of β-amyloid synthesis with minimal inhibition of Notch Signaling.

Compounds of the invention are active in the above assay. Representative compounds are: compounds 77, 157, 249, 269, 275, 537, and 593, which exhibit an IC_{50} within the range of from about 0.1-25 nM; compounds 85, 136, 153, 163, 227, 486, 553, 636, and 663, which exhibit an IC_{50} within the range of from about 25-100 nM; compounds 52, 66, 108, 145, 160, 505, 579, and 609, which exhibit an IC_{50} within the range of from about 100-1000 nM; compounds 14, 89, 148, 206, 338, 613, and 672, which exhibit an IC_{50} of >1000 nM.

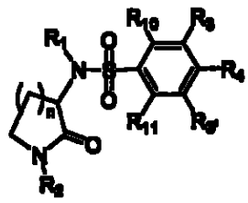
The invention and the manner and process of making and using it, are now described in such full, clear, concise and

exact terms as to enable any person skilled in the art to which it pertains, to make and use the same. It is to be understood that the foregoing describes preferred embodiments of the invention and that modifications may be made therein without departing from the spirit or scope of the invention as set forth in the claims. To particularly point out and distinctly claim the subject matter regarded as invention, the following claims conclude this specification.

178
172

What is claimed is:

1. A compound of the formula



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein

n is 1, 2, or 3;

R_1 is aryl C_1-C_6 alkyl, aryl C_2-C_6 alkenyl, or arylalkynyl, wherein the aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy, heteroaryl, heteroaryl(C_1-C_6)alkoxy, arylalkoxy, aryloxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-CH_2-O-$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-NHR'$, $-NR'R''$, $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$, heterocycloalkyl, phenyl, aryl C_1-C_6 alkanoyl, phenylalkoxy, phenyloxy, CN, $-SO_2$-aryl, $-S(O)_x-R_{28}$, $-(C_1$-C_4 alkyl$)-S(O)_x-R_{28}$, $-(C_1$-C_4 alkyl$)-SO_2$-aryl, OH, C_1-C_6 thioalkoxy, C_2-C_6 alkenyl, $-O-SO_2$-aryl, CO_2H,

wherein the heteroaryl portions of the above group are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, heteroaryl optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkoxyalkyl or CN (in one aspect, pyridyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, or pyrazolyl), C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 alkoxy C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, halogen, or phenyl optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, OH, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, OCF_3, CN, or C_1-C_6 thioalkoxy,

wherein the heterocycloalkyl and aryl portions of the above substituents are optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently heteroaryl optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, alkyl, alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, alkoxyalkyl or CN, (in one aspect, pyridyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, or pyrazolyl), C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 alkoxy C_1-C_4 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, halogen, or phenyl optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, OH, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, OCF_3, CN, or C_1-C_6 thioalkoxy,

R_{16} is H or C_1-C_6 alkyl;

R_{17} is C_1-C_6 alkyl, aryl, heteroaryl, C_1-C_6 alkoxy, OH, aryloxy, heteroaryloxy, aryl(C_1-C_6)alkoxy, $-NR_{18}R_{19}$, cycloalkyl, or arylalkyl, wherein the cyclic portions of each of the above are optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently alkyl, alkoxy, halo, haloalkyl, haloalkoxy, CN, NH_2, NH(alkyl), N(alkyl)(alkyl), CO_2H, or C_1-C_6 alkoxycarbonyl;

R_{18} and R_{19} are independently H, C_1-C_6 alkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl or aryl(C_1-C_6)alkyl, wherein the cyclic portions of each are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently alkyl, alkoxy, halogen, hydroxyl, CF_3, or OCF_3;

wherein R' at each occurrence is independently H, C_1-C_6 alkyl, aryl, aryl(C_1-C_4)alkyl, C_1-C_6 alkanoyl, C_3-C_8 cycloalkyl, aryl(C_1-C_6)alkanoyl, heterocycloalkyl, heteroaryl(C_1-C_4)alkyl, $-SO_2$-alkyl, $-SO_2$-aryl, $-SO_2$-heteroaryl, heterocycloalkyl(C_1-C_6)alkanoyl, or heteroaryl(C_1-C_6)alkanoyl, wherein the alkyl portion

of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_6 alkoxy, wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy,

wherein R'' at each occurrence is independently H, or C_1-C_6 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with halogen, or

R_1 is C_3-C_7 cycloalkyl(C_1-C_6 alkyl) wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independantly halogen, C_1-C_6 alkyl, OH, alkoxycarbonyl, or C_1-C_6 alkoxy; or

R_1 is C_1-C_{14} alkyl, C_2-C_{16} alkenyl, or C_2-C_8 alkynyl, each of which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independantly OH, halogen, C_1-C_6 alkoxy, aryl, arylalkoxy, aryloxy, heteroaryl, heterocycloalkyl, aryl(C_1-C_6)alkyl, $-CO_2-(C_1-C_6$ alkyl), $-NR'R''$, C_1-C_6 thioalkoxy, $-NH-S(O)_x-R_{23}$, $-N(C_1-C_6$ alkyl) $-S(O)_x-R_{23}$, $-S(O)_x-R_{23}$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-N(R_{16})C(O)NR_{16}R_{17}$, or $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$;

wherein the above aryl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently OH, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, or halogen;

R_{30} and R_{31} are independently H, C_1-C_6 alkyl, aryl (preferably phenyl), arylalkyl (preferably benzyl), heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylalkanoyl, alkenyl, cycloalkyl, alkynyl, cycloalkenyl, pyridyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, or indolyl, wherein the alkyl portions of the above are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently NH_2, $NH(C_1-C_6$ alkyl), $N(C_1-C_6$ alkyl)$(C_1-C_6$ alkyl), OH, C_1-C_6 thioalkoxy, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl,

CN, halogen, or alkoxy optionally substituted with OH or phenyl, wherein the aryl, heteroaryl and heterocycloalkyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, OCF_3, OH, halogen, thioalkoxy, phenyl or heteroaryl;

or

R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring containing from 3 to 7 ring members, wherein

the cyclic portions of R_{30} and R_{31} or the heterocyclic ring formed from R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently alkyl, alkoxy, halo, OH, thioalkoxy, NH_2, $NH(C_1$-C_6 alkyl), $N(C_1$-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl), CF_3, OCF_3, phenyl optionally substituted with a halogen, -(C_1-C_4 alkyl)-N(H or C_1-C_4 alkyl)-phenyl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, arylalkoxy, arylalkyl, arylalkanoyl, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1$-C_6 alkyl), $C(O)N(C_1$-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl), heterocycloalkylalkyl, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, C_2-C_6 alkanoyl, heteroaryl, or -SO_2-(C_1-C_6 alkyl)

x is 0, 1, or 2;

R_{28} is C_1-C_6 alkyl, OH, $NR_{26}R_{27}$;

R_{26} and R_{27} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl(C_1-C_4 alkyl), aryl, or heteroaryl; or

R_{26}, R_{27} and the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring;

R_1 is heteroaryl(C_1-C_6)alkyl wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, aryl, arylalkyl, aryloxy, heteroaryl, -SO_2-aryl, -$S(O)_x$-R_{28}, -(C_1-C_4 alkyl)-$S(O)_x$-R_{28},

CN, C_1-C_6 thioalkoxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, -NR'R", -C(O)-NR'R", heterocycloalkyl,

wherein the above aryl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, or CN;

wherein the above heteroaryl and heterocycloalkyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, $(C_1$-$C_4)$alkyl, C_1-C_6 thioalkoxy, OH, C_1-C_4 hydroxyalkyl, or C_1-C_4 alkoxy; or

R_1 is heterocycloalkyl$(C_1$-C_6 alkyl) wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, aryl, arylalkyl, aryloxy, heteroaryl, $-SO_2$-aryl, $-S(O)_x$-R_{2a}, $-(C_1$-C_4 alkyl)-$S(O)_x$-R_{2a}, CN, C_1-C_6 thioalkoxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, -NR'R", -C(O)-NR'R", heterocycloalkyl;

R_2 is H, C_1-C_6 alkyl, or phenyl$(C_1$-$C_4)$alkyl;

R_3 is H, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, CN,

R_4 is H, halogen, C_1-C_6 alkyl optionally substituted with $-CO_2$-$(C_1$-C_6 alkyl), C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, CN, aryloxy, isocyanato, $-SO_2$-$(C_1$-C_6 alkyl), -NHR', -NR'R", C_1-C_6 alkanoyl, heteroaryl, aryl, or

R_3 and R_4 and the carbons to which they are attached form a heterocycloalkyl ring which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, or C_1-C_4 alkanoyl wherein the alkanoyl group is optionally substituted with up to 3 halogen atoms;

$R_{3'}$ is H, $-SO_2$-NR'R", halogen, or

R_4 and $R_{3'}$ and the carbons to which they are attached form a benzo ring; or

L83
177

R_4 and R_3, and the carbons to which they are attached form a 1-oxa-2,3-diazacyclopentyl ring;

R_{10} and R_{11} are independently H or F; or

R_{10}, R_3, and the carbons to which they are attached for a 1,2,5-oxadiazolyl ring; or

R_{10}, R_3, and the carbons to which they are attached form a naphthyl ring.

2. A compound according to claim 1, wherein

R_1 is phenyl(C_1-C_8 alkyl), naphthyl (C_1-C_8 alkyl), phenyl(C_2-C_8 alkenyl), or naphthyl(C_2-C_8 alkenyl), wherein the cyclic portion of each is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently

C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl(C_1-C_8)alkoxy, pyridyl(C_1-C_8)alkoxy, phenyl(C_1-C_8 alkanoyl) phenyl(C_1-C_4)alkoxy, oxazolyl(C_1-C_4)alkoxy, pyrazolyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, C_1-C_8 alkoxycarbonyl, triazolyl, $-O-CH_2CH_2-O-$, $-O-CH_2-O-$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-NHR'$, $-NR'R''$, $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperidinyl, pyrrolidinyl, phenyl, CN, $-SO_2$-phenyl, $-S(O)_x-R_{23}$, $-(C_1-C_4$ alkyl)$-S(O)_x-R_{23}$, $-(C_1-C_4$ alkyl)$-SO_2$-phenyl, OH, C_1-C_8 thioalkoxy, C_2-C_8 alkenyl, $-O-SO_2$-phenyl, or hydroxyalkyl,

wherein the heteroaryl group is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, or halogen,

wherein the heterocycloalkyl group is optionally substituted with C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, or halogen,

wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are

independently halogen, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_6 alkoxy,

R_{16} is H or C_1-C_6 alkyl;

R_{17} is C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrazinyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, furanyl, C_1-C_6 alkoxy, OH, phenyloxy, pyridyloxy, pyrimidyloxy, pyridazyloxy, pyrazinyloxy, thienyloxy, oxazolyloxy, thiazolyloxy, furanyloxy, phenyl(C_1-C_6)alkoxy, or $-NR_{18}R_{19}$;

R_{18} and R_{19} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, thienyl, furanyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, dioxolanyl, dioxanyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl 1,1-dioxide, tetrahydrothiopyranyl 1,1-dioxide, or phenyl(C_1-C_6) alkyl;

R_1 is C_3-C_7 cycloalkyl(C_1-C_6 alkyl) wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, OH, alkoxycarbonyl, or C_1-C_6 alkoxy; or

R_1 is C_1-C_{14} alkyl, C_2-C_{16} alkenyl, or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently OH, halogen, C_1-C_6 alkoxy, phenyl, naphthyl, pyridyl, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, $-CO_2$-(C_1-C_6 alkyl), $-NR'R''$, C_1-C_6 thioalkoxy, CN, $-NH-S(O)_x-R_{25}$, $-N(C_1$-C_6 alkyl$)-S(O)_x-R_{25}$, $-S(O)_x-R_{25}$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-N(R_{16})C(O)NR_{16}R_{17}$, or $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$;

wherein the above cyclic portions of the above groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently OH, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, or halogen;

R_{25} is C_1-C_6 alkyl, OH, $NR_{26}R_{27}$;

L85
179

R_{26} and R_{27} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl(C_1-C_4 alkyl), phenyl, naphthyl, or pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrazinyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, furanyl; or

R_{26}, R_{27} and the nitrogen to which they are attached form a 5, 6, or 7 membered heterocycloalkyl ring;

or

R_1 is thienyl(C_1-C_6 alkyl), pyridyl(C_1-C_6 alkyl), furanyl(C_1-C_6 alkyl), pyrazolyl(C_1-C_6 alkyl), pyrrolyl(C_1-C_6 alkyl), thiazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1,2,3-thiadiazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1,2,4-thiadiazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1,3,4-oxadiazole(C_1-C_6 alkyl), 1,2,4-oxadiazole(C_1-C_6 alkyl), indolyl(C_1-C_6 alkyl), triazolyl(C_1-C_6 alkyl), imidazolyl(C_1-C_6 alkyl), isoxazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzothienyl(C_1-C_6 alkyl), benzofuranyl(C_1-C_6 alkyl), quinolinyl(C_1-C_6 alkyl), imidazo[2,1-b]thiazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzo[c][1,2,5]thiadiazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzoimidazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzooxazolyl(C_1-C_6 alkyl), benzo[1,2,5]oxadiazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-indazolyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-benzotriazolyl(C_1-C_6 alkyl), furo[3,2-b]pyridinyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridinyl(C_1-C_6 alkyl), 1H-pyrazolo[3,4-c]pyridinyl(C_1-C_6 alkyl), quinoxalinyl(C_1-C_6 alkyl), or isoquinolinyl(C_1-C_6 alkyl), wherein the cyclic portions of each of the above are optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, phenyl, phenyl(C_1-C_6 alkyl), phenyloxy, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, morpholinyl, $-SO_2$-phenyl, $-SO_2$-(C_1-C_6 alkyl), $-S(O)_z$-R_{25}, -(C_1-C_4 alkyl)-$S(O)_z$-R_{25}, CN, C_1-C_6 thioalkoxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, -NR'R", -C(O)-NR'R", pyridyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, or tetrahydrofuranyl,

wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, or CN;

wherein the above heteroaryl and heterocycloalkyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, (C_1-C_4)alkyl, C_1-C_6 thioalkoxy, or C_1-C_4 alkoxy;

R' is H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, phenyl, phenyl(C_1-C_4)alkyl, C_1-C_6 alkanoyl, phenyl(C_1-C_6)alkanoyl, pyridyl(C_1-C_4)alkyl, pyrimidyl(C_1-C_4)alkyl, pyridazyl(C_1-C_4)alkyl, pyrazinyl(C_1-C_4)alkyl, thienyl(C_1-C_4)alkyl, oxazolyl(C_1-C_4)alkyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkyl, furanyl(C_1-C_4)alkyl, piperidinyl(C_1-C_4)alkyl, -SO_2-alkyl, -SO_2-phenyl, -SO_2-pyridyl, -SO_2-pyrimidyl, -SO_2-pyridazyl, -SO_2-pyrazinyl, -SO_2-thienyl, -SO_2-oxazolyl, -SO_2-thiazolyl, -SO_2-furanyl, pyridyl(C_1-C_6)alkanoyl, pyrimidyl(C_1-C_6)alkanoyl, pyridazyl(C_1-C_6)alkanoyl, pyrazinyl(C_1-C_6)alkanoyl, thienyl(C_1-C_6)alkanoyl, oxazolyl(C_1-C_6)alkanoyl, thiazolyl(C_1-C_6)alkanoyl, or furanyl(C_1-C_6)alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen or C_1-C_6 alkoxy,

wherein the aryl, and heteroaryl groups are optionally substituted with alkyl, alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy,

R" is H, or C_1-C_6 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with halogen, or

R_1 is 4-oxo-4H-chromenyl(C_1-C_6 alkyl), 2H-chromenyl(C_1-C_6 alkyl), pyrrolidinonyl dione(C_1-C_6 alkyl), pyrrolidinonyl (C_1-C_6 alkyl), isoindolyl dione(C_1-C_6 alkyl), 1,3-dioxolanyl(C_1-C_6 alkyl), dioxanyl(C_1-C_6 alkyl), tetrahydropyranyl(C_1-C_6 alkyl), indolinyl(C_1-

187
187

C_6 alkyl), 3-oxo-1,3-dihydro-benzo[c]isoxazolyl(C_1-C_6 alkyl), 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazolyl(C_1-C_6 alkyl), 3-oxo-3,4-dihydro-1H-2-oxa-3lambda4-thia-1,4-diaza-naphthyl(C_1-C_6 alkyl), 3,3-dimethyl-3H-indazolyl(C_1-C_6 alkyl), or piperidinyl(C_1-C_6 alkyl), wherein the cyclic portion of each is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, phenyl, phenyl(C_1-C_6 alkyl), phenyloxy, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, morpholinyl, $-SO_2$-phenyl, $-SO_2$-(C_1-C_6 alkyl), $-S(O)_z$-R_{2a}, -(C_1-C_4 alkyl)-$S(O)_z$-R_{2a}, CN, C_1-C_6 thioalkoxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, $-NR'R''$, -C(O)-$NR'R''$, pyridyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, or tetrahydrofuranyl,

wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 haloalkoxy, or CN;

wherein the above heteroaryl and heterocycloalkyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, (C_1-C_4)alkyl, C_1-C_6 thioalkoxy, or C_1-C_6 alkoxy;

R_2 is H, C_1-C_4 alkyl, or benzyl;

R_3 is H, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, CF_3, CN,

R_4 is H, halogen, C_1-C_6 alkyl optionally substituted with $-CO_2$-(C_1-C_6 alkyl), C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, OCF_3, CN, phenyloxy, isocyanato, $-SO_2$-(C_1-C_6 alkyl), $-NHR'$, $-NR'R''$, C_1-C_6 alkanoyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridyl, furanyl or thienyl, phenyl, or

R_3 and R_4 and the carbons to which they are attached form a piperidinyl or pyrrolidinyl ring which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, or C_1-C_4 alkanoyl

L88
182

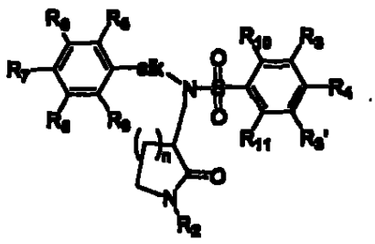
wherein the alkanoyl group is optionally substituted with up to 3 halogen atoms;

R_3, is H, $-SO_2-NR'R''$, or halogen;

or

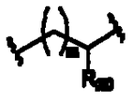
R_4 and R_3, and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

3. A compound according to claim 2, of the formula:



wherein

alk is



wherein

m is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

R_{20} is H or methyl; and the alky group is optionally substituted with phenyl;

R_5 is H, C_1-C_6 alkoxy, CF_3, morpholinyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperidinyl, pyrrolidinyl, halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyl optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy, morpholin-4-yl, phenyl, $-O-(CH_2)-C(O)O-(CH_2CH_3)$, CN, $-(C_1$-C_4 alkyl)$-SO_2-$phenyl,

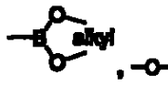
R_6 is H, C_1-C_6 alkoxy, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, CF_3, OCF_3, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, CN, C_2-C_6 alkenyl, wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that

189

183

are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, or benzyloxy; or

R_5, R_6, and the carbons to which they are attached form a benzo ring, which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or OCF_3;

R_7 is H, OH, C_1-C_6 alkoxy, CO_2H, haloalkyl, CN, triazolyl, tetrazolyl, NO_2, phenyl(C_1-C_6 alkanoyl),  , -O-SO_2-phenyl, -S(O)$_x$-R_{28}, -(C_1-C_4 alkyl)-S(O)$_x$-R_{28}, halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyloxy, CF_3, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, -(C_1-C_4 alkyl)-C(O)$NR_{30}R_{31}$, -O-(C_1-C_4 alkyl)-C(O)$NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", pyridyl, oxazolyl, oxadiazolyl, -N(R_{16})C(O)-R_{17}, thiazolyl(C_1-C_6)alkoxy, pyridyl(C_1-C_6)alkoxy, oxazolyl(C_1-C_4)alkoxy, or pyrazolyl(C_1-C_4)alkoxy, wherein the cyclic portions of the above are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_4 alkoxy C_1-C_6 alkyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl optionally substituted with 1 or 2 methyls, halogen, C_3-C_8 cycloalkyl (in one aspect, cyclohexyl) or phenyl optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, OH, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, CF_3, OCF_3, CN, or C_1-C_6 thioalkoxy, or

R_7 is methoxycarbonyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, ethoxy substituted with thiazol-5-yl, wherein the thiazolyl ring is substituted with methyl, $-SCH_3$, methyl, isopropyl, tert-butyl, isobutyl, F, Br, Cl, CF_3, OCF_3, cyano, $N(CH_3)_2$, N(C_2 alkyl substituted with Cl)(C_2 alkyl substituted with Cl), phenyl, phenyl substituted with methyl, benzyloxy, NO_2, -S(O)-C_1-C_6 alkyl, -SO_2-C_1-C_6 alkyl, NH_2, NH(C_1-C_6 alkyl), N(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl), -N(R_{16})C(O)R_{17}, -C(O)$NR_{30}R_{31}$, C_1-C_2 haloalkyl, phenyloxy, -O-SO_2-(4-chlorophenyl), -NH-C(O)-CH_3, -O-C(O)-CH_3, thiazolyl substituted with tert-butyl, or OH; wherein

R_{30} and R_{31} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, phenyl C_1-C_6 alkyl, benzyl, phenylalkanoyl, C_2-C_6 alkenyl, C_3-C_6 cycloalkyl, alkynyl, cycloalkenyl, piperidinyl optionally substituted with C_1-C_6 alkyl or C_2-C_6 alkanoyl, pyridyl C_1-C_6 alkyl, pyrazolyl C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkynyl, tetrahydronaphthyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranonyl, cyclohexenyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, naphthyl, quinuclidinyl, 4H-pyranonyl (preferably 3-hydroxy 4H-pyranonyl), 1,4-dioxanyl, tetrahydronaphthyl C_1-C_6 alkyl, tetrahydrofuranyl C_1-C_6 alkyl, cyclohexenyl C_1-C_6 alkyl, pyrrolidinyl C_1-C_6 alkyl, pyrazolyl C_1-C_6 alkyl, naphthyl C_1-C_6 alkyl, quinuclidinyl C_1-C_6 alkyl, 4H-pyranonyl C_1-C_6 alkyl (preferably 3-hydroxy 4H-pyranonyl C_1-C_6 alkyl), pyrazinyl C_1-C_6 alkyl, pyrrolidinyl C_1-C_6 alkyl, furanyl C_1-C_6 alkyl, thienyl C_1-C_6 alkyl, pyrrolyl C_1-C_6 alkyl, 2,5-dihydro-1H-pyrrolyl C_1-C_6 alkyl, thiazolyl C_1-C_6 alkyl, biphenyl C_1-C_6 alkyl, benzothienyl C_1-C_6 alkyl, furanyl C_1-C_6 alkyl, isoxazolyl C_1-C_6 alkyl, 1,4-dioxanyl C_1-C_6 alkyl, pyridyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, or indolyl,

wherein the alkyl portions of the above are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently NH_2, $NH(C_1$-C_6 alkyl), $N(C_1$-C_6 alkyl)$(C_1$-C_6 alkyl), OH, phenyl, C_1-C_6 thioalkoxy, CN, halogen, or alkoxy optionally substituted with OH or phenyl; or

R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring that is pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, dihydro 1H-indolyl, tetrahydroisoquinolinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl,S,S-dioxide, tetrahydroquinolinyl, or piperazinyl, wherein

the cyclic portions of R_{10} and R_{11} or the heterocyclic ring formed from R_{10}, R_{11}, and the nitrogen to which they are attached are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently alkyl, alkoxy, halo, thioalkoxy, OH, NH_2, $NH(C_1-C_6$ alkyl), $N(C_1-C_6$ alkyl)$(C_1-C_6$ alkyl), CF_3, OCF_3, phenyl, 4-halophenyl, $-(C_1-C_4$ alkyl)-N(H or C_1-C_4 alkyl)-phenyl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, phenylalkoxy, phenylalkyl, phenylalkanoyl, $-(C_1-C_6$ alkyl)-pyrrolidinyl, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1-C_6$ alkyl), $C(O)N(C_1-C_6$ alkyl)$(C_1-C_6$ alkyl), C_1-C_6 alkoxycarbonyl, C_2-C_6 alkanoyl, pyrazolyl, pyrrolyl, pyridyl, furanyl, morpholinyl, or $-SO_2-(C_1-C_6$ alkyl);

R' is H, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_6 alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen,

R" is H or C_1-C_6 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with halogen;

R_{16} is H or C_1-C_6 alkyl;

R_{17} is C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrazinyl, thienyl, C_1-C_6 alkoxy, OH, phenyloxy, pyridyloxy, pyrimidyloxy, pyridazyloxy, pyrazinyloxy, thienyloxy, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyl C_1-C_6 alkyl, thienyl C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, or phenyl C_1-C_6 alkyl, or $-NR_{18}R_{19}$, wherein the cyclic portions of each of the above are optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently alkyl, alkoxy, halo, CF_3, OCF_3, CN, NH_2, NH(alkyl), N(alkyl)(alkyl), CO_2H, or C_1-C_6 alkoxycarbonyl;

R_{18} and R_{19} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, thienyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl 1,1-dioxide, tetrahydro-thiopyranyl 1,1-dioxide,

isoxazolyl or phenyl(C_1-C_4) alkyl, wherein the cyclic portions of each are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently alkyl, alkoxy, halogen, hydroxyl, CF_3, or OCF_3; or

R_6, R_7, and the carbons to which they are attached form a benzo ring, which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or OCF_3;

R_8 is H, halogen, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, or

R_7 and R_8 are $-O-CH_2CH_2-O-$, or $-O-CH_2-O-$;

R_9 is H, halogen, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, or CN.

4. A compound according to claim 3, wherein

R_{12}, R_{13} and R_{11} are simultaneously H.

5. A compound according to claim 4, wherein

R_3 is H, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or CN,

R_4 is halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", or C_1-C_4 alkanoyl,

R_3' is H, $-SO_2-NR'R"$, or halogen; or

R_4 and R_3' and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

6. A compound according to claim 5, wherein

R_6 is H, C_1-C_6 alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, benzyloxy, phenyloxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, C_1-C_4 alkyl, CN, C_2-C_6 alkenyl, wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy,

R_7 is H, OH, C_1-C_4 alkoxy, halogen, C_1-C_6 alkyl, CF_3, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$, phenyl optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy, OCF_3, CN, C_1-C_4 thioalkoxy,

193
787

R_{16} is H or C_1-C_6 alkyl;

R_{17} is C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, pyrimidyl, thienyl, C_1-C_6 alkoxy, OH, phenyloxy, pyridyloxy, pyrimidyloxy, thienyloxy, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, or -$NR_{18}R_{19}$;

R_{18} and R_{19} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, thienyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl 1,1-dioxide, tetrahydro-thiopyranyl 1,1-dioxide, or phenyl(C_1-C_4) alkyl;

R_{30} and R_{31} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, benzyl, pyridyl, thiazolyl, oxazolyl, or indolyl, or

R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form a azepanyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, or thiomorpholinyl 1,1-dioxide, or

R_6, R_7, and the carbons to which they are attached form a benzo ring, which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or OCF_3;

R_8 is H, halogen, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkyl, or

R_7 and R_8 are $-O-CH_2CH_2-O-$, or $-O-CH_2-O-$; and

R_9 is H, halogen, C_1-C_2 alkoxy, C_1-C_2 alkyl.

7. A compound according to claim 6, wherein

R_6 and R_8 are independently H, C_1-C_4 alkyl, halogen, C_2-C_6 alkenyl C_1-C_4 alkoxy, or phenyloxy wherein the phenyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy; and

R_7 is H, OH, C_1-C_4 alkoxy, halogen, C_1-C_6 alkyl, CF_3, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$, OCF_3, CN, C_1-C_4 thioalkoxy.

8. A compound according to claim 6, wherein

194
188

n is 3;

R_3 is H, halogen, C_1-C_3 alkyl, C_1-C_2 alkoxy, CF_3, or CN,

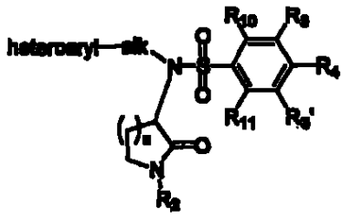
R_4 is halogen, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", or C_1-C_4 alkanoyl,

$R_{3'}$ is H, or halogen; or

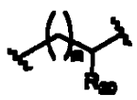
R_4 and $R_{3'}$ and the carbons to which they are attached form a benzo ring; and

R_7 and R_8 are $-O-CH_2CH_2-O-$, or $-O-CH_2-O-$.

9. A compound according to claim 2, of the formula



alk is



wherein

m is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

R_{20} is H or methyl;

heteroaryl is thienyl, pyridyl, furanyl, pyrazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, indolyl, triazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, quinolinyl, or imidazo[2,1-b]thiazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyl, phenyl(C_1-C_6 alkyl), phenyloxy, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, $-SO_2$-phenyl, CN, C_1-C_6 thioalkoxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, -NR'R", piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, or tetrahydrofuranyl,

wherein the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are

195
189

independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or CN;

wherein the pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, and thienyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, or (C_1-C_4)alkyl;

wherein R' is H, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_6 alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen,

wherein R" is H, or C_1-C_6 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with halogen.

10. A compound according to claim 9, wherein

R_9 is H, methyl, or benzyl; and

R_{10} and R_{11} are simultaneously H.

11. A compound according to claim 10, wherein

R_3 is H, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or CN,

R_4 is halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", or C_1-C_4 alkanoyl, and

$R_{3'}$ is H, $-SO_2$-NR'R", or halogen; or

R_4 and $R_{3'}$ and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

12. A compound according to claim 11, wherein

m is 0, 1, 2, 3, or 4;

heteroaryl is thienyl, pyridyl, furanyl, pyrazolyl, pyrrolyl, thiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, or triazolyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyl, phenyl(C_1-C_4 alkyl), phenyloxy, pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, $-SO_2$-phenyl, CN, C_1-C_4 thioalkoxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, -NR'R", piperidinyl, wherein

the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or CN;

the pyrazolyl, imidazolyl, furanyl, and thienyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, or (C_1-C_4)alkyl.

13. A compound according to claim 11, wherein

m is 0, 1, 2, or 3;

heteroaryl is indolyl, benzothienyl, benzofuranyl, quinolinyl, or imidazo[2,1-b]thiazolyl, wherein each is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, phenyl, benzyl, phenyloxy, pyrazolyl, -SO_2-phenyl, CN, C_1-C_4 thioalkoxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, -NR'R", piperidinyl, wherein

the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or CN;

the pyrazolyl, is optionally substituted with 1, or 2, or 3 groups that are independently halogen, CF_3, or (C_1-C_4)alkyl.

14. A compound according to claim 2, wherein

R_1 is phenyl(C_2-C_6 alkenyl) or naphthyl(C_2-C_6 alkenyl), wherein the cyclic portion of each is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl(C_1-C_6)alkoxy, pyridyl(C_1-C_6)alkoxy, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, oxazolyl(C_1-C_4)alkoxy, pyrazolyl(C_1-C_6)alkoxy, phenyloxy, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, -NHR', -NR'R", morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperidinyl, pyrrolidinyl, phenyl, CN, -SO_2-phenyl, -(C_1-C_4

alkyl)-SO_2-phenyl, OH, C_1-C_6 thioalkoxy, C_2-C_6 alkenyl, or -O-SO_2-phenyl, wherein

the heteroaryl group is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or halogen,

the heterocycloalkyl group is optionally substituted with C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or halogen,

the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy,

R' is H, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_6 alkanoyl, wherein the alkyl portion of the alkyl and alkanoyl groups are optionally substituted with halogen, or C_1-C_6 alkoxy,

R" is H or C_1-C_6 alkyl, wherein the alkyl group is optionally substituted with halogen.

15. A compound according to claim 14, wherein

R_3 is H, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or CN;

R_4 is halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", or C_1-C_6 alkanoyl,

R_3' is H, -SO_2-NR'R", or halogen; or

R_4 and R_3' and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

16. A compound according to claim 15, wherein

R_1 is phenyl(C_2-C_6 alkenyl) wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently

C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl(C_1-C_4)alkoxy, pyridyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, oxazolyl(C_1-C_4)alkoxy, pyrazolyl(C_1-C_4)alkoxy,

194

192

phenyloxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, morpholinyl, NH_2, NH(C_1-C_4)alkyl, N(C_1-C_4)alkyl(C_1-C_4)alkyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, phenyl, CN, OH, C_1-C_4 thioalkoxy, C_2-C_6 alkenyl, wherein

the heteroaryl group is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or halogen,

the heterocycloalkyl group is optionally substituted with C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, or halogen,

the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, 3, 4 or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy.

17. A compound according to claim 16, wherein

R_9 is H, methyl, or benzyl;

R_{10} and R_{11} are simultaneously H; and

R_1 is phenyl(C_3-C_6 alkenyl) wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, CF_3, OCF_3, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, NH_2, NH(C_1-C_4)alkyl, N(C_1-C_4)alkyl(C_1-C_4)alkyl, phenyl, CN, OH, C_1-C_4 thioalkoxy, C_2-C_6 alkenyl, wherein

the above phenyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1-C_4 alkyl, or C_1-C_4 alkoxy.

18. A compound according to claim 17, wherein

R_2 is H; R_3 is H, halogen, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, CF_3, or CN;

R_4 is halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", or C_1-C_4 alkanoyl,

$R_{3'}$ is H, or halogen; or

R_4 and $R_{3'}$ and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

19. A compound according to claim 1, wherein

R_2 is H, methyl, or benzyl;

R_{10} and R_{11} are simultaneously H;

R_3 is H, halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, CF_3, or CN,

R_4 is halogen, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkyl, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", or C_1-C_4 alkanoyl,

$R_{3'}$ is H, $-SO_2$-NR'R", or halogen; or

R_4 and $R_{3'}$ and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

20. A compound according to claim 19, wherein

R_1 is C_1-C_{14} alkyl, C_2-C_{16} alkenyl, or C_2-C_8 alkynyl, each of which is optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently OH, halogen, C_1-C_8 alkoxy, phenyl, naphthyl, phenyl(C_1-C_4)alkoxy, phenyloxy, phenyl(C_1-C_4)alkyl, pyridyl, thienyl, $-CO_2$-(C_1-C_8 alkyl), -NR'R", C_1-C_8 thioalkoxy, OH, $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-NH-S(O)_x-R_{32}$, $-N(C_1-C_8$ alkyl) $-S(O)_x-R_{32}$, CN, or $-S(O)_x-R_{32}$, wherein the above phenyl and naphthyl groups are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently OH, C_1-C_8 alkoxy, C_1-C_8 alkyl, or halogen;

x is 0, 1, or 2;

R_{16} is H or C_1-C_8 alkyl;

R_{17} is C_1-C_8 alkyl, phenyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazyl, pyrazinyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, furanyl, C_1-C_8 alkoxy, OH, phenyloxy, pyridyloxy, pyrimidyloxy, pyridazyloxy, pyrazinyloxy, thienyloxy, oxazolyloxy, thiazolyloxy, furanyloxy, phenyl(C_1-C_8)alkoxy, or $-NR_{18}R_{19}$;

200
194

R_{18} and R_{19} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, pyridyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl 1,1-dioxide, tetrahydro-thiopyranyl 1,1-dioxide, or phenyl(C_1-C_4) alkyl;

R_{25} is C_1-C_6 alkyl, OH, $NR_{26}R_{27}$;

R_{26} and R_{27} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl(C_1-C_4 alkyl), phenyl, naphthyl or pyridyl, pyrimidyl, thienyl, furanyl or quinolinyl; or

R_{26}, R_{27} and the nitrogen to which they are attached form a heterocycloalkyl ring, which contains 2 to 7 carbon atoms, and

R_{30} and R_{31} are independently H, C_1-C_6 alkyl, phenyl, benzyl, pyridyl, thiazolyl, oxazolyl, or indolyl, or

R_{30}, R_{31}, and the nitrogen to which they are attached form a azepanyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, or thiomorpholinyl 1,1-dioxide.

21. A compound according to claim 19, wherein R_1 is C_3-C_7 cycloalkyl(C_1-C_4 alkyl) wherein the cyclic portion is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, OH, C_1-C_6 alkoxycarbonyl, CO_2H, or C_1-C_6 alkoxy.

22. A compound according to claim 19, wherein R_1 is 4-oxo-4H-chromen-3-yl(C_1-C_4 alkyl), 2H-chromen-3-yl(C_1-C_4 alkyl), pyrrolidinonyl dione(C_1-C_4 alkyl), isoindol-2-yl dione(C_1-C_4 alkyl), 1,3-dioxolan-2-yl(C_1-C_4 alkyl), dioxanyl(C_1-C_4 alkyl), or tetrahydropyran-2-yl(C_1-C_4 alkyl), wherein the cyclic portion of each is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, or halogen; and R_2 is H.

23. A pharmaceutical composition comprising a compound or salt of claim 1 and at least one pharmaceutically acceptable carrier, solvent, adjuvant or excipient, or a combination thereof.

24. A method of treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI) and preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, age related macular degeneration or diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease and who is in need of such treatment which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.

25. A compound according to claim 1 that is

4-Chloro-N-(4-hydroxy-3-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-benzenesulfonic acid 4-{[(4-chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-methyl}-2-methoxy-phenyl ester;

4-chloro-N-(4-chlorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

202

196

4-Butyl-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-methoxy-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

7-Chloro-benzo[1,2,5]oxadiazole-4-sulfonic acid (3,4-dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amide;

4-Chloro-benzene-1,3-disulfonic acid 3-amide 1-[(3,4-dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amide];

4-Cyano-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Bromo-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-4-phenoxy-benzenesulfonamide;

1-Oxa-2,3-diaza-cyclopenta[a]naphthalene-5-sulfonic acid (3,4-dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-3-methyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-tert-Butyl-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-iodo-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-isocyanato-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

3-Bromo-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

Naphthalene-2-sulfonic acid (3,4-dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amide;

3-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4-fluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-3-fluoro-4-methyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

3,4-Dichloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

3-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

203
197

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

3,5-Dichloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-3,4-dimethoxy-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-methyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-methanesulfonyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

3-{4-[(3,4-Dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-sulfamoyl]-phenyl}-propionic acid methyl ester;

N-{4-[(3,4-Dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-sulfamoyl]-phenyl}-acetamide;

3-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-4-methyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-4-trifluoromethoxy-benzenesulfonamide;

4-Acetyl-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-{2-Chloro-4-[(3,4-dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-sulfamoyl]-phenyl}-acetamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-3-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

2-(2,2,2-Trifluoro-acetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline-7-sulfonic acid (3,4-dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)amide;

3-Cyano-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-fluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-3,4-difluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-(1,1-dimethyl-propyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-isopropoxy-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-4-propyl-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-oxazol-5-yl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-4-pyrazol-1-yl-benzenesulfonamide;

4-Bromo-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-3-fluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-2,5-difluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-3,5-difluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

Biphenyl-4-sulfonic acid (3,4-dimethoxy-benzyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3,4-trifluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,4,5-trifluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-4-isopropyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-cyclopropylmethyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-But-2-enyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-pentyl-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-ethyl-butyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-hexyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide

4-Chloro-N-(3-methylsulfanyl-propyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-heptyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

205

199

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-phenyl-allyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-nonyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

6-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-hexanoic acid methyl ester;

4-Chloro-N-(2-methyl-3-phenyl-allyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(2-Benzyloxy-ethyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(2-Bromo-3-phenyl-allyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-3-methyl-but-2-enoic acid ethyl ester;

4-Chloro-N-(2-ethyl-allyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2,2-dimethyl-propyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-isobutyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

methyl (2-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}ethyl)carbamate;

N-Butyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3-methyl-but-2-enyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3-methyl-butyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-phenethyl-benzenesulfonamide;

N-(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3,4-dimethylbenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-ylmethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(4-methoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-naphthalen-2-ylmethyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3-iodo-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(cyclohexylmethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(4-phenoxybutyl)benzenesulfonamide;

N-[4-(benzyloxy)butyl]-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(3-phenylpropyl)benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(2E)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-yl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[(2E)-3-phenylprop-2-en-1-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(3-phenylpropyl)benzenesulfonamide;

N-[3-(benzyloxy)propyl]-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

N-sec-Butyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

tert-butyl ((1S)-1-benzyl-2-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}ethyl)carbamate;

tert-butyl ((1S)-2-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}-1-methylethyl)carbamate;

{2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester;

4-Chloro-N-(2,2-diphenyl-ethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

207

207

N-[3-(4-tert-Butyl-phenyl)-2-methyl-propyl]-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-methyl-4-phenyl-pentyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-allyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3-methylbut-2-en-1-yl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-prop-2-yn-1-ylbenzenesulfonamide;

4-chloro-N-isobutyl-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[2-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)ethyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(8-hydroxyoctyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[3-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)propyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)benzenesulfonamide;

4-chloro-N-decyl-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

N2-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-N2-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]glycinamide;

4-chloro-N-[4-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)butyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(6-methylheptyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

N-butyl-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[3-(4-methoxyphenyl)propyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

ethyl 6-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}hexanoate;

208

202

4-Chloro-N-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzyl}-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzene sulfonamide;

4-Fluoro-N-[3-methoxy-4-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-benzyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-[3-Methoxy-4-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-benzyl]-4-methyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

3,4-Difluoro-N-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzyl}-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-{3-Methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzyl}-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-4-trifluoromethyl-benzenesulfonamide;

3-Fluoro-N-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzyl}-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Fluoro-N-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzyl}-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-chloro-N-{3-methoxy-4-[2-(4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)ethoxy]benzyl}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

N-Benzyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-(3-phenylpropyl)benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(2E)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-yl]-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-dodecyl-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(2-phenylethyl)benzenesulfonamide;

ethyl 5-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}pentanoate;

4-chloro-N-(4-methylpentyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(2-methoxyethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

ethyl 4-{[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino}butanoate;

209

203

4-chloro-N-(6,7-dihydroxy-3,7-dimethyloctyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-((S)-3,7-dimethyloct-6-enyl)-N-((R)-2-oxoazepan-3-yl)benzenesulfonamide;

N-but-3-en-1-yl-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

(R)-3-(4-chloro-N-(2-oxoazepan-3-yl)phenylsulfonamido)propanoic acid;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[(2E,6E)-3,7,11-trimethyldodeca-2,6,10-trien-1-yl]benzenesulfonamide;

N-benzyl-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-phenyl-propyl)-benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]-N-(3-phenylpropyl)benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(2E)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-yl]-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]benzenesulfonamide;

N-(4-bromobenzyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]-N-[(2E)-3-phenylprop-2-en-1-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(4-methoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(2,4-difluorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3-fluoro-4-methoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(2,4-difluorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]-N-[(2E)-3-phenylprop-2-en-1-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(4-methoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide;

N-(4-bromobenzyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxopyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,4-dichloro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(6-methoxy-naphthalen-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-trifluoromethyl-benzyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-isopropoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(5-Bromo-thiophan-2-ylmethyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-pyridin-3-ylmethyl-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-pyridin-2-ylmethyl-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(4-trifluoromethyl-benzyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(5,7-dimethyl-4-oxo-4H-chromen-3-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-chloro-6-fluoro-2H-chromen-3-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-[5-(2,4-difluoro-phenyl)-furan-2-ylmethyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(5-chloro-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-[5-(2-methyl-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl)-thiophen-2-ylmethyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3-Benzyloxy-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-phenoxy-benzyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(4-phenoxy-benzyl)-benzenesulfonamide;

4-{[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-methyl}-benzoic acid methyl ester;

N-(4-Bromo-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,5-dichloro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-[4-(4-tert-Butyl-thiazol-2-yl)-benzyl]-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(2-trifluoromethyl-benzyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-methoxy-naphthalen-1-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-isobutyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(4-{[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-methyl}-phenyl)-acetamide;

4-Chloro-N-(3-chloro-4-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-{4-[Bis-(2-chloro-ethyl)-amino]-benzyl}-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

242

206

3-{[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-methyl}-benzoic acid methyl ester;

4-Chloro-N-(2-morpholin-4-yl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4,6-dichloro-2H-chromen-3-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-thiophen-2-ylmethyl-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2,6-dichloro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-thiophen-3-ylmethyl-benzenesulfonamide;

N-(3-Bromo-4-fluoro-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(5-Bromo-2-fluoro-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-thiazol-2-ylmethyl-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-iodo-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3-Bromo-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2,6-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2,3-dichloro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-Biphenyl-4-ylmethyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(4-tert-Butyl-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(4-Benzyloxy-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-[1,2,3]thiadiazol-4-ylmethyl-benzenesulfonamide;

213.

207

4-Chloro-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(1-Benzyl-1H-indol-3-ylmethyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-methyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(1-Benzenesulfonyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(1-phenyl-1H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(5-ethyl-furan-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2,5-dimethyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4,5-dimethyl-furan-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(5-cyano-6-methylsulfanyl-pyridin-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-methyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

5-{[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-methyl}-1-methyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid methyl ester;

N-(2-Bromo-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3-methyl-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3-methyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(2,4-difluorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

N-(biphenyl-2-ylmethyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3-iodobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[3-(4-fluorophenoxy)benzyl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3,5-difluorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3,5-dimethoxybenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(2-cyanobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3,4-difluorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-{2-[(phenylsulfonyl)methyl]benzyl}benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[4-(trifluoromethoxy)benzyl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(2-naphthylmethyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

N-Biphenyl-2-ylmethyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3-chlorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3-cyanobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-[3-(trifluoromethoxy)benzyl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(4-fluorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(2-chlorobenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(2E)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-furan-2-ylmethyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-furan-3-ylmethyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-cyano-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,4-dimethyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

215

209

4-Chloro-N-(2,5-dimethyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(1-dimethylamino-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-3-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-Benzofuran-2-ylmethyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(5-chloro-thiophen-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(2,4,5-trimethyl-benzyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-isopropyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(2,4,6-trimethyl-benzyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3-cyano-4-fluoro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-dimethylamino-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-ethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-ethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-methoxy-2-methyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3-fluoro-4-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-naphthalen-1-ylmethyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-quinolin-2-ylmethyl-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-quinolin-3-ylmethyl-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(4-oxo-4H-chromen-3-ylmethyl)-benzenesulfonamide;

N-(4-Bromo-thiophen-2-ylmethyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(2-piperidin-1-yl-thiazol-5-ylmethyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-phenoxy-thiophen-2-ylmethyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-indol-3-ylmethyl]-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,5-dibromo-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2,3-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(6-chloro-imidazo[2,1-b]thiazol-5-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-methylsulfanyl-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2,3-difluoro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(5-ethyl-thiophen-2-ylmethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-vinyl-benzyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-fluoro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-chloro-N-(3-methylbutyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]-N-(3-phenoxypropyl)benzenesulfonamide;

methyl 4-(([[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino)methyl)benzoate;

N-(2-bromobenzyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

N-(4-bromobenzyl)-4-chloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

methyl 3-(([[(4-chlorophenyl)sulfonyl][(3R)-2-oxoazepan-3-yl]amino)methyl)benzoate;

4-chloro-N-(2-methylbenzyl)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-yl]benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-fluoro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3-cyano-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-chloro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3-chloro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-chloro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,4-difluoro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2,4-difluoro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-N-(3-phenyl-propyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-methyl-3-phenyl-allyl)-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(4-Bromo-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-N-(3-phenyl-allyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3-fluoro-4-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2,4-difluoro-benzyl)-N-(2-oxo-piperidin-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3-fluoro-4-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2,4-difluoro-benzyl)-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-N-(3-phenyl-allyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-methoxy-benzyl)-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(4-Bromo-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-N-(3-phenyl-propyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-methyl-3-phenyl-allyl)-N-(2-oxo-pyrrolidin-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-(3-Benzyloxy-propyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,5-difluoro-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-[3-(4-fluoro-phenoxy)-benzyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(8-hydroxy-octyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(6-methyl-heptyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(4-methyl-pentyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-butyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

N-But-3-enyl-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-prop-2-ynyl-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,5-dimethoxy-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-phenoxy-propyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(6,7-dihydroxy-3,7-dimethyl-octyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

6-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-hexanoic acid ethyl ester;

4-Chloro-N-dodecyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-butyric acid ethyl ester;

4-Chloro-N-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3-trifluoromethoxy-benzyl)-benzenesulfonamide;

N-(2-Benzenesulfonylmethyl-benzyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(tetrahydro-pyran-2-ylmethyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-methoxy-ethyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(4-phenoxy-butyl)-benzenesulfonamide;

N-(4-Benzyloxy-butyl)-4-chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3-methoxy-4-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

220

214

5-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-pentanoic acid ethyl ester;

4-Chloro-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,7-dimethyl-oct-6-enyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-N-(3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-decyl-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

4-Chloro-N-(3,7-dimethyl-octa-2,6-dienyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

{2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-ethyl}-carbamic acid methyl ester;

{2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-1-methyl-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester;

4-Chloro-N-(2-cyano-benzyl)-N-(2-oxo-azepan-3-yl)-benzenesulfonamide;

3-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-propionic acid;

2-[(4-Chloro-benzenesulfonyl)-(2-oxo-azepan-3-yl)-amino]-acetamide; or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Benceno Sulfonamidas N-Sustituidas

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional U.S. número 60/515,612, presentada en Octubre 29, 2003.

Antecedentes de la Invención

Campo de la Invención

La invención se relaciona con benceno sulfonamidas n-sustituidas que inhiben la liberación de péptido β-amiloide y de y/o su síntesis y, por lo tanto, son útiles en la prevención de desórdenes cognitivos en pacientes susceptibles de desórdenes cognitivos y / o en el tratamiento de pacientes con desórdenes cognitivos con el fin de inhibir el mayor deterioro de su condición.

Estado de la Técnica

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un desorden degenerativo del cerebro caracterizado clínicamente por la pérdida progresiva de la memoria, la cognición, el razonamiento, el juicio y la estabilidad emocional que conduce gradualmente a un profundo deterioro mental y finalmente a la muerte. El AD es una causa muy común de falla mental progresiva (demencia) en humanos de edad y se cree que representa la cuarta causa médica más común de muerte en los Estados Unidos. La AD ha sido observada en razas y grupos étnicos en todo el mundo y representa un gran problema de salud pública en el presente y el futuro. La enfermedad se estima que habitualmente afecta aproximadamente de dos a tres millones de individuos en los Estados Unidos solamente. La AD es actualmente incurable.

Actualmente no se conoce ningún tratamiento que prevenga efectivamente la AD o reverse sus síntomas y su curso.

El cerebro de los individuos con AD exhibe lesiones características denominadas placas seniles (amiloides), angiopatía amiloide (depósitos amiloides en vasos sanguíneos) y enredamientos neuro fibrilares. Gran número de estas lesiones, particularmente, las placas amiloides y los enredamientos neuro fibrilares, se encuentran generalmente en varias áreas del cerebro humano importantes para la memoria y la función cognitiva en pacientes con AD. Números más pequeños de estas lesiones en una distribución anatómica más restrictiva también se encuentran en los cerebros de la mayoría de los humanos de edad quienes no tienen AD clínico. Las placas amiloides y la angiopatía amiloide también caracteriza los cerebros de individuos con trisomia 21 (síndrome de Down) y hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch (HCHWA-D). Actualmente, un diagnóstico definido de AD usualmente requiere observar las lesiones anteriormente mencionadas en el tejido de cerebro de pacientes que han muerto con la enfermedad, o raramente, en muestras pequeñas de biopsia del tejido cerebral tomadas durante un procedimiento neuro quirúrgico invasivo.

El principal constitutivo químico de las placas amiloides y de los depósitos amiloides vasculares (angiopatía amiloide) característico de la AD y de otros desórdenes mencionados anteriormente es una proteína de aproximadamente 4.2 kilodalton (KD) de aproximadamente 39-43 aminoácidos designada el péptido β-amiloide (βAP) o algunas veces Aβ, AβP, o β/A4. El péptido β-amiloide se purifica primero y se suministra una secuencia de aminoácido parcial por Glenner et al., al., Biochem. Biophys. Res. Común., 120:885-890 (1984). El procedimiento de

aislamiento y los datos de secuencia para los primero 28 aminoácidos se describen en la patente U.S. No. 4, 666,829.

Los análisis biológicos moleculares y de química de proteína han mostrado que el péptido β-amiloide es un fragmento pequeño de una proteína precursora mucho mayor pero minada la proteína precursora amiloide (APP), que es normalmente producida por células en muchos tejidos de varios animales, incluyendo humanos. El conocimiento de la estructura del gen que codifica el APP ha demostrado que el péptido β-amiloide surge como un fragmento de péptido que es clivado del APP mediante la o las enzimas de proteasa. El procesamiento secuencial de la proteína precursora mediante las enzimas denominadas genéricamente como β- y gamma- secretasas, da origen al fragmento de péptido β-amiloide. Ambas enzimas han sido clonadas molecularmente, y caracterizadas a diferentes niveles.

Varias de líneas de evidencia indican que el depósito cerebral progresivo de péptido β-amiloide juega un papel seminal en la patogénesis de la AD y puede preceder los síntomas cognitivos por años o décadas. Ver, por ejemplo, Selkoe, Neuron, 6:487-798 (1991). La línea más importante de evidencia es el descubrimiento de que las mutaciones de ADN sin sentido en el aminoácido 717 de la isoforma de aminoácido 770 del APP se puede encontrar en miembros afectados pero los miembros no afectados de varias familias con una forma genéticamente determinada (familiar) de AD (Goate et al., al., Nature, 349: 704-706 (1990); Chartier Harlan et al., Nature, 353: 844-846 (1989); and Murrell et al., Science, 254: 97-99 (1991.). Otra de tales mutaciones, conocida como la variante sueca, esta comprendida de una doble mutación que cambia la lisina^{595}- metionina ^{596} a asparagina^{595}-leucina^{596} (con referencia a la isoforma 695 se encontró en una

familia sueca) se reportó en 1.992 (Mullan et al., Nature Genet., 1: 345-347). Los análisis de linaje genético han demostrado que estas mutaciones, así como también otras ciertas mutaciones en el gen APP, son la causa molecular específica de la AD en los miembros afectados de tales familias. Además, la mutación del aminoácido 693 de la isoforma de aminoácido 770 del APP ha sido identificada como la causa de la enfermedad del depósito del péptido β-amioloide, HCHWA-D, y un cambio de alanina a glicina en el aminoácido 692 parece originar un fenotipo que se semeja al AD en algunos pacientes pero a HCHWA-D en otros. El descubrimiento de estas y otras mutaciones en el APP es en casos con base genética de AD prueban que la alteración del metabolismo del APP, y la subsecuente deposición de su fragmento de péptido β-amiloide, puede originar AD

A pesar del progreso que se ha hecho en el entendimiento y en los mecanismos subyacentes del AD y otras enfermedades relacionas con el péptido β-amiloide, subsiste la necesidad de desarrollar métodos y composiciones para el tratamiento de el o las enfermedades. Idealmente, los métodos de tratamiento estarían ventajosamente basados en drogas que fueran capaces de inhibir la liberación del péptido β-amiloide y/o su síntesis in vivo.

Una aproximación hacia la inhibición de las síntesis de péptido amiloide in vivo es al inhibir la gamma secretasa, la enzima responsable del clivaje carboxi terminal que resulta de la producción de fragmentos de péptido β-amiloide de 40 o 42 residuos de longitud. Los sustratos inmediatos para la gamma secretasa son β-clivados, así como también los fragmentos carboxi-terminales α-clivados (CTF) de APP. El sitio de clivaje de gamma-secretasa sobre los fragmentos β- y α- CTF ocurren en el dominio de transmembrana predicho del APP. Los inhibidores de la gamma-secretasa han demostrado afectar la patología amiloide en modelos de

ratón transgénico (Dovey, H. F., V. John, J. P. Anderson, L. Z. Chen, P. de Saint Andrieu, L. Y. Fang, S. B. Freedman, B. Folmer, E. Goldbach, E. J. Holsztynska et al. (2001). "Functional gamma-secretasa inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain."J Neurochem 76: 173-81.).

La gamma secretasa es reconocida por ser un complejo multi-subunitario comprendido de presenlinas (PS1 o PS2), nicastrina, Aph-1, y pen 2 (De Strooper, B. (2003). "Aph-1, Pen-2, y Nicastrina con Presenilina generan un complejo de gamma-secretasa activo. "Neuron 38: 9-12; Edbauer, D., E. Winkler, J. T. Regula, B. H. Steiner and C. Haass (2003). "La Reconstitución de actividad de gamma-secretasa. "Nat Cell Biol 5 (5): 486-8; Kimberly, W. T., M. J. LaVoie, B. L. Ostaszewski, W. Ye, M. S. Wolfe and D. J. Selkoe (2003). "La Gamma-secretasa es un complejo de proteína de membrana comprendido de presenilina, nicastrina, Aph-1 y pen-2". Proc Natl Acad Sci U S A 100 (11): 6382-7. Mucha evidencia indica que el PS comprende la porción catalítica del complejo, mientras que las otras identifican subunidades que son necesarias para la maduración apropiada y la localización subcelular del complejo de enzima activo (revisado en De Strooper, B. (2003). "Aph-1, Pen-2, y Nicastrina con Presenilina generan un complejo de gamma-Secretasa activo". Neuron 38:((1) 9-12.). Consistente con esta hipótesis: ratones no knock-out PS inhiben reducciones significativas en producción β-amiloide (De Strooper, B., P. Saftig, K. Craessaerts, H. Vanderstichele, G. Guhde, W. Annaert, K. Von Figure and F. Van LeuveN(1998). "La Deficiencia de presenilina-1 inhibe el clivaje normal de la proteína precursora amiloide." Nature 391 (6665): Haass, C. and D. J. Selkoe (1998). "Enfermedad de Alzheimer. Una técnica KO de péptido de beta-amiloide es." Nature 391 (6665): 339-40; Herreman, A., L. Serneels, Annaert, D. Collen, L. Schoonjans and B. De Strooper (2000). "La inactivación total de la actividad de gamma-secretasa en células madre

embriónicas deficientes en presenilina. "Nat Cell Biol 2 (7): 461-2); los puntos de mutación de los residuos aspartato de ciclo activo putativo en dominios de transmembrana PS inhibe la producción β-amiloide en células en una forma negativa dominante (Wolfe, M. S., W. Xia, B. L. Ostaszewski, T. S. Diehl, W. T. Kimberly and D. J. Selkoe (1999). "Dos aspartatos de transmembrana en presenilina-1 requirieron endoproteolisis de la presenilina y activada de gamma-secretasa." Nature 398 (6727): 513-7; Kimberly, W. T., W. Xia, T. Rahmati, M. S. Wolfe and D. J. Selkoe (2000). "Los aspartatos transmembrana en presenilina 1 y 2 son obligatorios para actividad de gamma- secretasa y generación de beta-proteína de amiloide."J Biol Chem 275 (5): 3173-8); Los isoésteres de estado de transición basados en sustrato dirigido de sitio activo designados para inhibir la gamma secretasa conjugan directamente al PS (Esler, W. P., W. T. Kimberly, B. L. Ostaszewski, T. S. Diehl, C. L. Moore, J. Y. Tsai, T. Rahmati, W. Xia, D. J. Selkoe and M. S. Wolfe (2000). "Los inhibidores análogos de estado de transición de gamma-secretasa se unen directamente a la presenilina-1" Nat cell Biol 2 (7): 428-34; Li, Y. M., M. Xu, M. T. Lai, Q. Huang, J. L. Castro, J. DiMuzio- Mower, T. Harrison, C. Lellis, A. Nadin, J. G. Neduvelil et al. (2000). "Inhibidores de gamma-secretasa fotoactivados dirigidos a la presenilina 1 covalentemente marcada de sitio activo" Nature 405 (6787): 689-94); finalmente. Los inhibidores de gamma secretasa alostérica han demostrado de manera similar unirsen directamente a PS (Seiffert, D., J. D. Bradley, C. M. Rominger, D. H. Rominger, F. Yang, J. E. Meredith, Jr., Q. Wang, A. H. Roach, L. A. Thompson, S. M. Spitz et al. (2000). "Presenilina 1 y 2 son blancos moleculares para inhibidores de gamma-secretasa". J. Biol Chem 275 (44): 34086-91.). Las evidencias habituales indican que además del procesamiento de APP que conduce a la síntesis β-amiloide, la gamma-secretasa también media el clivaje de intra membrana de otras proteínas de transmembrana tipo 1 (revisado en Fortini, M. E. (2002). "Proteólisis mediada por

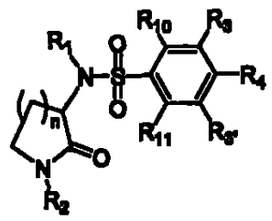
Gamma-secretasa en señalización de receptor de superficie celular". Nat Rev Mol Cell Biol 3(9): 673-84, ver también Struhl, G. and A. Adachi (2000). "Requisitos para clivaje dependiente de presenilina en notch y otras proteínas de transmembrana". Mol Cell 6 (3): 625-36.). Notablemente entre los datos conocidos de gamma-secretasa está el Notch 1 de mamífero. La proteína Notch 1 es importante para la determinación del destino de las células durante el desarrollo y la homeostasis de tejido en el adulto. Luego del acoplamiento de ligando por vía de ecto-dominio Notch, el Notch sufre procesamiento extra-celular de intra-membrana secuencial análogo a APP. Este procesamiento intramembrana del notch mediado por gamma secretasa conduce a la liberación del dominio intracelular Notch (INCD). El fragmento INCD media la señalización Notch por vía de translocación del núcleo, donde este regula la expresión de los genes que median la diferenciación celular en muchos tejidos durante el desarrollo, así como también en el adulto.

La disrupción del knock-out genético por vía de señalización Notch (KO) da como resultado en un fenotipo letal embriónico en ratones (Swiatek, P. J., C. E. Lindsell, F. F. del Amo, G. Weinmaster and T. Gridley (1994). "El Notch 1 es esencial para desarrollo postimplantación en ratones". Genes Dev 8 (6): 707-19; Conlon, R. A., A. G. Reaume and J. Rossant (1995). "El Notch 1 se requiere para la segmentación coordinada de somitas". Development 121 (5): 1533-45.). El fenotipo Notch KO es muy similar al fenotipo de ratones KO PS1 observados, y precisamente producido mediante ratones KO doble PS1/PS2 (De Strooper et al. (1998). "La eficiencia de presenilina-1 inhibe el clivaje normal de la proteína precursora amiloide". Nature Donoviel, D. B., A. Hadjantonakis, M. Ikeda, H. Zheng, P. S. Hyslop and A. BernsteiN(1999). "A los ratones a los que les falta ambos genes de presenilina exhiben defectos de paternamiento embriónico

temprano". Genes Dev 13 (21): 2801- 10; Herreman, A., L. Serneels, W. Annaert, D. Collen, L. Schoonjans and B. De Strooper (2000). "La total inactivación de la actividad gamma-secretasa en células madre embriónicas deficientes en presenilina". Natt Cell Biol 2 (7) 461-2.). "Esta convergencia de fenotipos observada en ratones Knock out de cualquier sustrato (Notch) o la enzima (PS) sugiere que los inhibidores de gamma secretasa que también inhiben la producción Notch se pueden limitar como agentes terapéuticos que pertenecen a la importancia de la producción Notch en tejido adultos (Fortini, M. E (2002)). "La proteólisis mediada por gamma-secretasa en señalización de receptor de superficie celular". Nat Rev Mol Cell Biol 3(9): 673-84. Los ratones knock out APP se desarrollan normalmente y sin un fenotipo overt Zheng, H., M. Jiang, M. E. Trumbauer, R. Hopkins,D. J. Sirinathsinghji, K.A. Stevens, M. W. Conner H. H. Slunt, S. S: Sisodia,H. Y. Chen et al. (1996). "Ratones deficientes para genes de proteína amiloide". Ann N Y Acad Sci 777:421-6; Zheng, H., M. Jiang, M. E. Trumbauer, D. J. Sirinathsinghji, R. Hopkins, D. W. Smith, R. P. Heavens, G. R. Dawson, S. Boyce, M. W. Conner et al. (1995). "Ratones deficientes de proteína precursora beta amiloide muestran glicólisis reactiva y actividad locomotora disminuida". Cell 81 (4): 525-31, la evidencia acumulada, por lo tanto, sugiere que los inhibidores de gamma secretasa preferidos tendrían selectividad para inhibir el procesamiento de gamma-secretasa del APP sobre el procesamiento gamma-secretasa de Notch.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Un amplio aspecto, la presente invención suministra compuestos de fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en donde n es 1, 2, o 3;

R_1 es arilo alquilo C_1-C_6, arilo alquenilo C_2-C_6, o arilalquinilo, en donde el grupo arilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroarilo, heteroaril alcoxi (C_1-C_6), arilalcoxi, ariloxi, alcoxicarbonilo C_1-C_6, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, -C(O)-$NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", -N(R_{16})C(O)-R_{17} heterocicloalquilo, fenilo, aril alcanoilo C_1-C_6, fenilalcoxi, feniloxi, CN, -SO_2 arilo, -S(O)$_x$-R_{25}, -(alquilo C_1-$_4$)-S(O)$_x$-R_{25}, -(alquilo C_1-$_4$)-SO_2-arilo, OH, tioalcoxi C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, -O-SO_2-arilo CO_2H,

En donde las porciones heteroarilo de los grupos anteriores son opcionalmente sustituidas con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilos C_1-C_6, heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o CN(en un aspecto, piridilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, o pirazolilo), alcoxi C_1-C_6, alcoxi alquilo C_1-$_4$ C_1-$_4$, cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-$_4$, CF_3, OCF_3, CN, o tioalcoxi C_1-C_6,

en donde las porciones heterocicloalquilo y arilo de los sustituyentes anteriores son opcionalmente sustituidas con 1 o 2 grupos que son independientemente heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o CN, (en un aspecto, piridilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, o pirazolilo), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_3-C_8, halógeno, o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_{1-4}, CF_3 OCF_3, CN, o tioalcoxi C_1-C_6,

R_{16} es H o alquilo C_1-C_6;

R_{17} es alquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_6, OH, ariloxi, heteroariloxi, aril alcoxi (C_1-C_6), -$NR_{18}R_{19}$, cicloalquilo, o arilalquilo, en donde la porciones cíclicas de cada uno de los anteriores se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, CN, NH_2, NH(alquilo), N(alquilo) (alquilo), CO_2H, o alcoxicarbonilo C_1-C_6;

R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o aril alquilo (C_1-C_6), en donde la porciones cíclicas de cada uno son opcionalmente sustituidas con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, CF_3, o OCF_3;

en donde R' en cada ocurrencia es independientemente H, alquilo C_1-C_6, arilo, aril alquilo (C_{1-4}), alcanoilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, aril alcanoilo (C_1-C_6), heterocicloalquilo, heteroaril alquilo (C_{1-4}), -SO_2-alquilo, -SO_2-arilo, -SO_2-,

heteroarilo, heterocicloalquil alcanoilo (C_1-C_6), o heteroaril alcanoilo (C_1-C_6), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o alcoxi C_1-C_6, en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi,

en donde R" en cada ocurrencia es independientemente H, o alquilo C_1-C_6, en donde los grupos se sustituyen opcionalmente con halógeno, o

R_1 es cicloalquilo C_3-C_7 (alquilo C_1-C_6) en donde la porción cíclica es opcionalmente sustituida con 1, 2, 3,4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, OH, alcoxicarbonilo, o alcoxi C_1-C_6; o

R_1 es alquilo C_1-C_{14}, alquenilo C_2-C_{16}, o alquinilo C_2-C_8, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente OH, halógeno, alcoxi C_1-C_6, arilo, arilalcoxi, ariloxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, aril alquilo (C_1-C_6), -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -NR'R", tioalcoxi C_1-C_6, -NH -$S(O)_x$-R_{25}, -N(alquilo C_1-C_6) –$S(O)_x$–R_{25}, -$S(O)_x$-R_{25}, -$C(O)NR_{30}R_{31}$, -$N(R_{16})C(O)NR_{16}R_{17}$, o-$N(R_{16})C(O)R_{17}$;

En donde los grupos arilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente OH, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, o halógeno;

R_{30}, y R_{31} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, arilo (preferiblemente fenilo), arilalquilo (preferiblemente bencilo), heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalcanoilo, alquenilo,

cicloalquilo, alquinilo, cicloalquenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, o indolilo,

en donde las porciones alquilo de los anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), OH, tioalquilo (C_1-C_6), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, CN, halógeno, o alcoxi opcionalmente sustituido con OH o fenilo, en donde el arilo, heteroarilo y los grupos heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, OCF_3, OH, halógeno, tioalcoxi, fenilo o heteroarilo; o

R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo heterocicloalquilo que contiene de 3 a 7 miembros de anillos, en donde

Las porciones cíclicas de R_{30} y R_{31} o el anillo heterocíclico formado de R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo, alcoxi, halo, OH, tioalcoxi, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), CF_3 OCF_3, fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno, -(alquilo C_{1-4})-N(H o alquilo C_{1-4})-fenilo, hidroxialquilo C_{1-4}, arilalcoxi, arilalquilo, arilalcanoilo, $C(O)NH_2$, C(O)NH(alquilo C_1-C_6), C(O)N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), heterocicloalquilalquilo, alcoxicarbonilo C_1-C_6, alcanoilo C_2-C_6, heteroarilo, o $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6)

x es 0,1, o 2;

R_{25} es alquilo C_1-C_6, OH, $NR_{26}R_{27}$;

R_{26} y R_{27} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenilo (alquilo C_{1-4}), arilo, o heteroarilo; o

R_{26}, R_{27} y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo heterocicloalquilo;

R_1 es heteroarilo alquilo (C_1-C_6) en donde la porción cíclica es opcionalmente sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, arilo, arilalquilo, ariloxi, heteroarilo, $-SO_2$-arilo, $-S(O)_x-R_{25}$, -(alquilo C_{1-4})-$S(O)_x-R_{25}$, CN, tioalcoxi C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_1-C_6, -NR'R", -C(O)-NR'R", heterocicloalquilo,

en donde los grupos arilo anteriores son opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, o CN;

en donde los anteriores grupos heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, alquilo (C_{1-4}), tioalcoxi C_1-C_6, OH, hidroxialquilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4}; o

R_1 es heterocicloalquilo (alquilo C_1-C_6) en donde la porción cíclica es opcionalmente sustituida con 2, 3, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, arilo, arilalquilo, ariloxi, heteroarilo, $-SO_2$-arilo,$-S(O)_xR_{25}$, -(alquilo C_{1-4})-$S(O)_x R_{25}$, CN, tioalcoxi C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_1-C_6, -NR'R", -C(O-NR'R", heterocicloalquilo;

R_2 es H, alquilo C_1-C_6, o fenil alquilo (C_{1-4});

R_3 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, CN,

R_4 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -CO_2-(alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, CN, ariloxi, isocianato, -SO_2-(alquilo C_1-C_6), -NHR', -NR'R", alcanoilo C_1-C_6, heteroarilo, arilo, o

R_3 y R_4 son los carbonos a los cuales ellos están adheridos para formar un anillo heterocicloalquilo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, halógeno, o alcanoilo C_{1-4} en donde el grupo alcanoilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 átomos de halógeno;

$R_{3'}$ es H, -SO_2-NR'R", halógeno, o

R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo; o

R_4 Y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo 1- oxa-2,3-diazaciclopentilo;

R_{10} y R_{11} son independientemente H o F; o

R_{10}, R_3, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos A un anillo 1,2, 5-oxadiazolilo; o

R_{10}, R_3, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo naftilo.

Los compuestos de fórmula I inhiben la liberación de péptido β-amiloide y/o su síntesis y, por lo tanto, son útiles en la prevención de enfermedad de Alzheimer (AD) en pacientes susceptibles a AD y/o en el tratamiento de pacientes con AD con el fin de inhibir el deterioro adicional de su condición. La invención también comprende composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula I, y métodos que emplean tales compuestos o composiciones en el tratamiento de enfermedades cognitivas, incluyendo enfermedad de Alzheimer.

La invención también suministra un método para tratar un paciente que tiene, o para prevenir en un paciente la generación de una enfermedad o condición seleccionada de un grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer para ayudar a prevenir o retrasar el ataque de la enfermedad de Alzheimer, para tratar pacientes con daño cognitivo medio (MCI) y prevenir o retrasar el ataque de enfermedad de Alzheimer en aquellos que progresaría de MCI a AD, para tratar síndrome de Down, para tratar humanos que tienen hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, para tratar angiopatía amiloide cerebral y para prevenir sus consecuencias potenciales, es decir, hemorragias globulares simples y recurrentes, para tratar otras demencias degenerativas, incluyendo demencia de origen vascular y degenerativo mezclados, demencia asociada con enfermedad de parkinson, demencia asociada con parálisis supra nuclear progresiva, demencia asociada con degeneración basal cortical, degeneración macular relacionada con la edad o el tipo de cuerpo leve difuso de la enfermedad de Alzheimer y que esté necesitado de tal tratamiento que comprenda la

administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

En otro aspecto, la invención suministra métodos para preparar los compuestos de interés, así como también intermedios útiles para preparar los compuestos de interés.

Descripción detallada de la invención

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-a, es decir, compuestos de fórmula I en donde

R_1 es fenil (alquilo C_1-C_8), naftilo (alquilo C_1-C_8), fenil (alquenilo C_2-C_8), o naftil (alquenilo C_2-C_8), en donde la porción cíclica de cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente

alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno, CF_3, OCF_3, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolil alcoxi (C_1-C_8), piridil alcoxi (C_1-C_8), fenil (alcanoilo C_1-C_8) fenil alcoxi (C_{1-4}), oxazolil alcoxi (C_{1-4}), pirazolil alcoxi (C_{1-4}), feniloxi, alcoxicarbonilo C_1-C_8, traizolilo, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, -C(O)$NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", -$N(R_{16})C(O)$-R_{17}, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S,S-dióxido, piperidinilo, pirrolidinilo, fenilo, CN, -SO_2-fenilo, -$S(O)_x$ R_{25}, -(alquilo C_{1-4})-$S(O)_{25}$ R_{25}, -(alquilo C_{1-4})-SO_2-fenilo, OH, tioalcoxi C_1-C_8, alquenilo C_1-C_8, -O-SO_2-fenilo, o hidroxialquilo,

en donde el grupo heteroarilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, o halógeno,

en donde el grupo heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o halógeno,

en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_{1-4},

R_{16} es H o alquilo C_1-C_6;

R_{17} es alquilo C_1-C_6, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, pirazinilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo, alcoxi C_1-C_6, OH, feniloxi, piridiloxi, pirimidiloxi, piridaziloxi, piraziniloxi, tieniloxi, oxazoliloxi, tiazoliloxi, furaniloxi, fenil alcoxi (C_1-C_6), o -$NR_{18}R_{19}$;

R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenilo, piridilo, tienilo, furanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil 1.1-dióxido, tetrahidro- tiopiranil 1.1 dióxido, o fenil alquilo (C_1-C_6);

R_1 es cicloalquil C_3-C_7 (alquilo C_1-C_6) en donde la porción cíclica es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, OH, alcoxicarbonilo, o alcoxi C_1-C_6; o

R_1 es alquilo C_1-C_{14}, alquenilo C_2-C_{16}, o alquinilo C_1-C_6, cada uno de los cuales se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente OH, halógeno, alcoxi C_1-C_6, fenilo, naftilo, piridilo, fenil alcoxi (C_{1-4}), feniloxi, -CO_2-(alquilo C_1-C_6), -NR'R", tioalcoxi C_1-C_6, CN, -$NH(O)_x$-R_{25}, -N(alquilo

C_1-C_6) -$S(O)_x$-R_{25}, -$S(O)_x$-R_{25}, -$C(O)NR_{30}R_{31}$, - $N(R_{16})$ C $C(O)$-R_{17} o – $N(R_{16})C(O)$-R_{17};

en donde las porciones cíclicas anteriores de los grupos anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente OH, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, o halógeno;

R_{25} es alquilo C_1-C_6, OH, NR_{26}, R_{27}

R_{26} y R_{27} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenil (alquilo C_{1-4}), fenilo, naftilo, o piridilo, pirimidilo, piridazilo, pirazinilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo; o

R_{26}, R_{27} y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo heterocicloalquilo de 5, 6, o 7 miembros; o

R_1 es tienil (alquilo C_1-C_6), piridil (alquilo C_1-C_6), furanil (alquilo C_1-C_6), pirazolil (alquilo C_1-C_6), pirrolil (alquilo C_1-C_6), tiazolil (alquilo C_1-C_6), 1, 2,3-tiadiazolil (alquilo C_1-C_6), 1, 2,4-tiadiazolil (alquilo C_1-C_6), 1, 3,4-oxadiazol (alquilo C_1-C_6), 1,2,4-oxadiazol (alquilo C_1-C_6), indolil (alquilo C_1-C_6), triazolil (alquilo C_1-C_6), imidazolil (alquilo C_1-C_6), isoxazolil (alquilo C_1-C_6), benzotienil (alquilo C_1-C_6), benzofuranil (alquilo C_1-C_6), quinolinil (alquilo C_1-C_6), imidazo [2,1B] tiazolil (alquilo C_1-C_6), benzo[c][1 2,5] tiadiazolil (alquilo C_1-C_6), benzoimidazolil (alquilo C_1-C_6), benzooxazolil (alquilo C_1-C_6), benzo[1,2,5] oxadiazolil (alquilo C_1-C_6), 1H-indazolil (alquilo C_1-C_6), 1H-benzotriazolil (alquilo C_1-C_6), furo[3,2-b] piridinil (alquilo C_1-C_6), 1H-pirazolo [3,4-b]piridinil (alquilo C_1-C_6), 1H-pirazolo[3,4-c] piridinil (alquilo C_1-C_6),

quinoxalinil (alquilo C_1-C_6), o isoquinolinil(alquilo C_1-C_6), en donde la porciones cíclicas de cada uno de los anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, fenilo, fenil (alquilo C_1-C_6), feniloxi, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, fenilo, morfolinilo, -SO_2-fenilo, -SO_2-(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_x$-R_{25}, -(alquilo C_{1-4})- $S(O)_x$-R_{25}, CN, tioalcoxi C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_1-C_6, -NR'R", -C(O)-NR'R", piridilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, o tetrahidrofuranilo, en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, o CN;

en donde los anteriores grupos heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, alquilo (C_{1-4}), tioalcoxi C_1-C_6, o alcoxi C_{1-4};

R' es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, fenil alquilo (C_{1-4}), alcanoilo C_1-C_6, fenil alcanoilo (C_1-C_6), piridil alquilo (C_{1-4}), pirimidil alquilo (C_{1-4}), piridazil alquilo (C_{1-4}), pirazinil alquilo (C_{1-4}), tienil alquilo (C_{1-4}), oxazolil alquilo (C_{1-4}), tiazolil alquilo (C_{1-4}), furanil alquilo (C_{1-4}), piperidil alquilo (C_{1-4}), -SO_2-alquilo, -SO_2-fenilo, SO_2-piridilo, -SO_2-pirimidilo,-SO_2-piridazilo, -SO_2-pirazinilo, -SO_2-tienilo, -SO_2-oxaxolilo, -SO_2-tiazolilo, -SO_2-furanilo, piridil alcanoilo (C_1-C_6), pirimidil alcanoilo (C_1-C_6), piridazil alcanoilo (C_1-C_6), pirazinil alcanoilo (C_1-C_6), tienil alcanoilo (C_1-C_6), pirazinil (C_1-C_6), oxazolil alcanoilo (C_1-C_6), tiazolil alcanoilo (C_1-C_6), o furanil alcanoilo (C_1-C_6), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o alcoxi C_1-C_6,

en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi,

R" es H, o alquilo C_1-C_6, en donde los grupos se sustituyen opcionalmente con halógeno, o

R_1 es 4-oxo-4H-cromenil (alquilo C_1-C_6), 2H-cromenil (alquilo C_1-C_6), pirrolidinonil diona (alquilo C_1-C_6), pirrolidinonil (alquilo C_1-C_6), isoindolil diona (alquilo C_1-C_6), 1,3-dioxolanil (alquilo C_1-C_6), dioxanil (alquilo C_1-C_6), tetrahidropiranil (alquilo C_1-C_6), indolinil (C_1- C_6 alquilo), 3-oxo-1,3-dihidro-benzo[c]isoxazolil (alquilo C_1-C_6), 2-oxo-2.3-dihidro-1H-benzoimidazolil (alquilo C_1-C_6), 3-oxo-3,4–dihidro-1H-2-oxa-3lambda4-tia-1,4-diaza-naftil (alquilo C_1-C_6), 3,3-dimetil-3H- indazolil (alquilo C_1-C_6), o piperidinil (alquilo C_1-C_6), en donde la porción cíclica de cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, fenilo, fenil (alquilo C_1-C_6), feniloxi, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, morfolinilo, -SO_2-fenilo, -SO_2-(alquilo C_1-C_6), $S(O)_x$-R_{25}, -(alquilo C_{1-4})-$S(O)_x$-R_{25}, CN, tioalcoxi C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_1-C_6, -NR'R",- C(O)-NR'R", piridilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, o tetrahidrofuranilo,

en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, o CN;

en donde los anteriores grupos heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, alquilo (C_{1-4}), tioalcoxi C_1-C_6, o alcoxi C_{1-4};

R_2 es H, alquilo C_{1-4}, o bencilo;

R_3 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, CF_3, CN,

R_4 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, OCF_3, CN, feniloxi, isocianato, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6), -NHR', -NR'R", alcanoilo C_1-C_6, oxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, furanilo o tienilo, fenilo, o

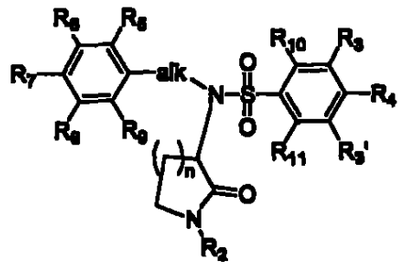
R_3 y R_4 y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo piperidinilo o pirrolidinilo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, halógeno, o alcanoilo C_{1-4} en donde el grupo alcanoilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 átomos de halógeno;

$R_{3'}$, es H, $-SO_2$-NR'R", o halógeno; o

R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo .

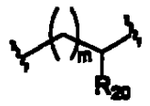
Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos de fórmula II,

242
236



(II)

en donde alc es



en donde

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

R_{20} es H o metilo; y el grupo alc se sustituye opcionalmente con fenilo;

R_5 es H, alcoxi C_1-C_6 CF_3, morfolinilo, oxazolilo, pirazolilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S,S-dióxido, piperidinilo, pirrolidinilo, halógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_{1-4}, morfolin-4-ilo, fenilo, -O-(CH_2)-C(O)O-(CH_2CH_3), CN, -(alquilo C_{1-4}), -SO_2-fenilo,

R_6 es H, alcoxi C_1-C_6, halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, CF_3 OCF_3, fenil alcoxi (C_{1-4}), feniloxi, alcoxicarbonilo C_1-C_6, CN, alquenilo C_2-C_6, en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alcoxi C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, o benciloxi;o

R_5, R_6, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo, que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, o OCF_3;

R_7 es H, OH, alcoxi C_1-C_8, CO_2H, haloalquilo, CN, triazolilo, tetrazolilo, NO_2, fenil (alcanoilo C_1-C), 

, -O-SO_2-fenilo, -$S(O)_X$-R_{25}, -(alquilo C_{1-4})-$S(O)_X$-R_{25}, halógeno, alquilo C_1-C_8, feniloxi, CF_3, alcoxicarbonilo,C_1-C_8, -(alquilo C_{1-4}) –$C(C_{1-4}$ $NR_{30}R_{31}$, -O-(alquilo C_{1-4})-$C(O)NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, -$N(R_{16})C(O)$-R_{17}, tiazolil alcoxi (C_1-C_8), piridil alcoxi (C_1-C_8), oxazolil alcoxi (C_{1-4}), o pirazolil alcoxi (C_{1-4}), en donde las porciones cíclicas de los anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 metilos, halógeno, cicloalquilo C_3-C_8 (en un aspecto, ciclohexilo) o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, OH, alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-$_4$, CF_3, OCF_3, CN, o Tioalcoxi C_1-C_8, o

R_7 es metoxicarbonilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, etoxi substituido con tiazol-5-ilo, en donde el anillo tiazolilo se sustituye con metilo, -SCH_3, metilo, isopropilo, terc-Butilo, isoButilo, F, Br, Cl, CF_3, OCF_3, ciano, $N(CH_3)_2$, N(alquilo C_2 sustituido con C_1) (alquilo C_2 sustituido con C_1), fenilo, fenilo sustituido con metilo, Benciloxi, NO_2, -S(O)-alquilo C_1-C_8, -SO_2-alquilo C_1-C_8, -NH_2, NH(alquilo C_1-C_8), N(alquilo C_1-C_8) (alquilo C_1-C_8), -$N(R_{16})C(O)R_{17}$, -$C(O)NR_{30}R_{31}$, aloalquilo C_1-C_2, feniloxi, -O- SO_2-(4-Clorofenilo), -NH-C(O)-CH_3, -O-C(O)-CH_3, tiazolilo sustituido con terc-Butilo, o OH; en donde

R_{30} y R_{31} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenilo, fenil alquilo C_1-C_6, bencilo, fenilalcanoilo, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquinilo, cicloalquenilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o alcanoilo C_2-C_6, piridil alquilo C_1-C_6, pirazolil C_1- C_6 alquilo, alquinilo C_2-C_6, tetrahidronaftilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranonilo, ciclohexenilo, pirrolidinilo, pirazolilo, naftilo, quinuclidinilo, 4H-piranonil (preferiblemente 3-hidroxi 4H-piranonil), 1,4-dioxanilo, tetrahidronaftil alquilo C_1-C_6, tetrahidrofuranil alquilo C_1-C_6, ciclohexenil alquilo, pirrolidinil alquilo C_1-C_6, pirazolil alquilo C_1-C_6, naftilo alquilo C_1-C_6, quinuclidinilo alquilo C_1-C_6, 4H-piranonil alquilo C_1-C_6 (preferiblemente 3-hidroxi 4H-piranonil alquilo C_1-C_6), pirazinil alquilo C_1-C_6, pirrolidinil alquilo, furanil alquilo C_1-C_6, tienil alquilo C_1-C_6, pirrolil alquilo C_1-C_6, 2, 5-dihidro-1H-pirrolil alquilo C_1-C_6, tiazolil alquilo C_1-C_6, bifenil alquilo C_1-C_6, benzotienil alquilo C_1-C_6, furanil alquilo C_1-C_6, isoxazolil alquilo C_1-C_6, 1,4-dioxanil alquilo C_1-C_6, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, o indolilo,

en donde las porciones alquilo de los anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), OH, fenilo, tioalcoxi C_1-C_6, CN, halógeno, o alcoxi opcionalmente sustituido con OH o fenilo; o

R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo heterocicloalquilo que es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidro 1H-indolilo, tetrahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo,S,S- Dióxido, tetrahidroquinolinilo, o piperazinilo, en donde

las porciones cíclicas de R_{30} y R_{31} o el anillo heterocíclico formado de R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo, alcoxi, halo, tioalcoxi, OH, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), CF_3, OCF_3, fenilo, 4-halofenilo, -(alquilo C_{1-4})-N(H o alquilo C_{1-4})-fenilo, hidroxialquilo C_{1-4}, fenilalcoxi, fenilalquilo, fenilalcanoilo, -(alquilo C_{1-4})-pirrodinilo, -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), C(O)N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), alcoxicarbonilo C_1-C_6, alcanoilo C_2-C_6, pirazolilo, pirrolilo, piridilo, furanilo, morfolinilo, o -SO_2-(alquilo C_1-C_6);

R' es H, alquilo C_1-C_6, o alcanoilo C_1-C_6, en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno,

R" es H o alquilo C_1-C_6, en donde los grupos se sustituyen opcionalmente con halógeno;

R_{16} es H o alquilo C_1-C_6;

R_{17} es alquilo C_1-C_6, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, pirazinilo, tienilo, alcoxi C_1-C_6, OH, feniloxi, piridiloxi, pirimidiloxi, piridaziloxi, piraziniloxi, tieniloxi, fenil alcoxi (C_{1-4}), fenil alquilo (C_1-C_6), tienil C_1-C_6 cicloalquilo, o fenil alquilo C_1-C_6, o -$NR_{18}R_{19}$, en donde la porciones cíclicas de cada uno de los anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente alquilo, alcoxi, halo, CF_3, OCF_3, CN, NH_2, NH(alquilo), N(alquilo) (alquilo), CO_2H, o alcoxicarbonilo C_1-C_6;

246

240

R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo C_1-C_8, fenilo, piridilo, tienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil 1.1- dióxido, tetrahidro-tiopiranil 1.1 dióxido, isoxazolil o fenil alquilo (C_1-$_4$), en donde la porciones cíclicas de cada uno son opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, CF_3 o OCF_3; o

R_6, R_7 y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo, que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-$_4$, alcoxi C_1-$_4$, CF_3, o OCF_3;

R_8 es H, halógeno, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, o

R_7 y R_8 son -O-CH_2CH_2-O-. o -O-CH_2;

R_9, es H halógeno, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 o CN.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-a, es decir, compuestos de fórmula II, en donde R_2, R_{10} y R_{11} son simultáneamente H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-b, es decir, compuestos de fórmula II-a en donde

R_3 es H, halógeno, alquilo C_1-$_4$, alcoxi C_1-$_4$, CF_3 o CN,

R_4 es halógeno, alcoxi C_1-$_4$, alquilo C_1-$_4$, CF_3, OCF_3, -NHR', -NR'R", o alcanoilo C_1-$_4$,

$R_{3'}$ es H, $-SO_2-NR'R''$, halógeno; o

R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-c, es decir, compuestos de fórmula II-b en donde

R_6 es H, alcoxi C_1-C_6, halógeno, CF_3, OCF_3, Benciloxi, feniloxi, alcoxicarbonilo C_1-$_4$, alquilo C_1-$_4$, CN, alquenilo C_2-C_6, en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-$_4$,

R_7 es H, OH, alcoxi C_1-$_4$, halógeno, alquilo C_1-$_4$, CF_3, alcoxicarbonilo C_1-$_4$, $C(O)NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$, fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_1-$_4$, OCF_3, CN, tioalcoxi C_1-$_4$,

R_{16} es H o alquilo C_1-C_6;

R_{17} es alquilo C_1-C_6, fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, alcoxi C_1-C_6, OH, feniloxi, piridiloxi, pirimidiloxi, tieniloxi, fenil alcoxi (C_1-$_4$), o $NR_{18}R_{19}$;

R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenilo, piridilo, tienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil 1,1-dióxido, tetrahidro-tiopiranil 1.1 Dióxido, o fenil alquilo (C_1-$_4$)

R_{30} y R_{31} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenilo, bencilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, o indolilo, o

R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o tiomorfolinil 1.1 dióxido, o

R_6, R_7, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo, que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, o OCF_3;

R_8 es H, halógeno, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, o

R_7 y R_8 son $-O-CH_2CH_2-O-$, o $-O-CH_2-O-$; y

R_9 es H, halógeno, alcoxi C_1-C_2, alquilo C_1-C_2.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-d, es decir, compuestos de fórmula II-b en donde

R_7 es tiazolil alcoxi (C_1-C_6), feniloxi, $-O-SO_2$-fenilo, piridil alcoxi (C_1-C_6), oxazolil alcoxi (C_{1-4}), pirazolil (C_1- C4) alcoxi, en donde

los grupos tiazolilo, piridilo, oxazolilo, y grupos pirazolilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_1- C4, tioalcoxi C_{1-4}, o halógeno;

los grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_{1-4}, OCF_3, CN, tioalcoxi C_{1-4}, o

R_8 es H, halógeno, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6;

R_7 y R_8 son $-O-CH_2CH_2-O-$, o $-O-CH_2-O-$;

R_9 es H, halógeno, alcoxi C_1-C_2, alquilo C_1-C_2.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-e, es decir, compuestos de fórmula II-c en donde

R_4 es halógeno, alcoxi C_{1-4} (en un aspecto, metoxi o etoxi), alquilo C_{1-4} (en un aspecto, metilo), CF_3, OCF_3, CN,-NHR', o tioalcoxi C_{1-4} (en un aspecto, tiometoxi o tioetoxi); y

R_8 y R_7, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo, que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3 o OCF_3. En otro aspecto, el anillo de fenilo no se sustituye.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-f, es decir, compuestos de fórmula II-c en donde

R_6 y R_8 son independientemente H, alquilo C_{1-4}, halógeno, alquenilo C_2-C_8 alcoxi C_{1-4}, o feniloxi en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4

280.

244

o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4}; y

R_7 es H, OH, alcoxi C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4}, CF_3, alcoxicarbonilo C_{1-4}, -$C(O)NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", -$NR_{16}C(O)$-R_{17}, OCF_3, CN, tioalcoxi C_{1-4}..

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-g, es decir, compuestos de fórmula II-f en donde

R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-h, es decir, compuestos de fórmulas II-f, o II-g en donde

R_5, R_6, R_8 y R_9 son H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-i, es decir, compuestos de fórmulas II-c, II-f, o II-g en donde

R_5 es H, F o Cl; y

R_6 es H, CN, metilo, alquenilo C_2-C4, o feniloxi en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógenos, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-j, es decir, compuestos de fórmulas II-c, II-f, II-g, II-h, o II-i en donde

alc es $-CH_2-$, o $-CH(CH_3)-$.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-k, es decir, compuestos de fórmulas II-f, II-g, II-h, o II-i en donde R_7 es $-C(O)NR_{30}R_{31}$.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-l, es decir, compuestos de fórmula II-c en donde

n es 3;

R_3 es H, halógeno, alquilo C_1-C3, alcoxi C_1-C3, o CF_3 o CN,

R_4 es halógeno, alcoxi C_{1-4}, CF_3, OCF_3, CN,-NHR',-NR'R", o alcanoilo C_{1-4}

$R_{3'}$ es H, o halógeno; o

R_4 y R_3, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo;

y

R_7 y R_8 son $-O-CH_2CH_2-O-$, $-CH_2-O-$.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-m, es decir, compuestos de fórmula II-l en donde

R_4 es F, Cl, Br, I o metilo. En otro aspecto, R_4 es Cl o Br. En todavía otro aspecto, al menos uno de R_3 y $R_{3'}$ es H. En aún otro aspecto, R_4 es F o Cl. Todavía más preferiblemente, R_4 es F o Cl y R_3, $R_{3'}$, R_{10}, y R_{11} son todos H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-n, es decir, compuestos de fórmula II-l en donde

R_4 y $R_{3'}$, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-o, es decir, compuestos de fórmulas II-l, II-m, o II-n en donde es R_3 es H, F, Cl, alquilo C_1-C_2, alcoxi C_1-C_2, CF_3, o CN..

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-p, es decir, compuestos de fórmulas II-l, II-m, II-n, o II-o en donde alc es $-CH_2-$, o $-CH(CH_3)-$.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-q, es decir, compuestos de fórmula II en donde

R_5 es H;

R_6, R_7 juntos son $-O-CH_2-O-$, o $-O-CH_2-CH_2-O-$; o

R_6 y R_7 juntos forman un grupo fenilo que se sustituye opcionalmente con metoxi;

R_8 es H; y

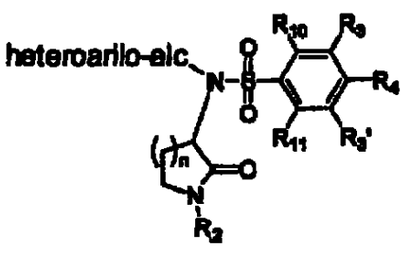
R_9 es H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-r, es decir, compuestos de fórmula II-q en donde R_4 es metilo, F, Cl o CF_3. En otro aspecto, R_3 es H. En todavía otro aspecto, $R_{3'}$ también es H. En todavía aún otro aspecto, R_2, R_{10}, y R_{11} son H. En aún otro aspecto, R_4 es F o Cl. En todavía otro aspecto, R_4 es Cl

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-s, es decir, compuestos de fórmula II-q en donde R_4 es H. En otro aspecto, al menos uno de R_3 y $R_{3'}$ no es H. En otro aspecto, ni R_3 ni $R_{3'}$ es H.

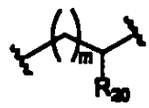
En todavía aún otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-t, es decir, compuestos de fórmula II-c, en donde R_5, R_6, R_7, R_8, y R_9 son todos independientemente halógenos. En otro aspecto, los halógenos son los mismos. En todavía otro aspecto, el halógeno es F.

Otros compuestos preferidos de fórmulas I o I-a son aquellos de fórmula III



(III)

alc es



en donde

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

R_{20} es H o metilo;

heteroarilo es tienilo, piridilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, 1,2, 3-tiadiazolilo, indolilo, triazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, o imidazo[2,1-b] tiazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, fenil (alquilo C_1-C_6), feniloxi, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, -SO_2-fenilo, CN, tioalcoxi C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_1-C_6, -NR'R", piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, o tetrahidrofuranilo,

en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o CN;

en donde los grupos pirazolilo, imidazolilo, furanilo, y los grupos tienilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, o alquilo (C_{1-4});

en donde R' es H, alquilo C_1-C_6, o alcanoilo C_1-C_6, en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno,

en donde R" es H, o alquilo C_1-C_6, en donde los grupos se sustituyen opcionalmente con halógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-a, es decir, compuestos de fórmula III en donde

R_2 es H, metilo, o bencilo; y

R_{10} y R_{11} son simultáneamente H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-b es decir, compuestos de fórmula IIIa en donde R_3 es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, o CN,

R_4 es halógeno, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, CF_3, OCF_3, NHR'. -NR'R", o alcanoilo C_{1-4}, y

$R_{3'}$ es H, $-SO_2$-NR'R", o halógeno; o

R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-c, es decir, compuestos de fórmula III-b en donde R_4 es halógeno, metoxi, metilo, CF_3, OCF_3, o CN; y

$R_{3'}$, es H, o halógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-d es decir, compuestos de fórmula III-c en donde

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

heteroarilo es tienilo, piridilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, 1, 2,3-tiadiazolilo, o triazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, fenil (alquilo C_{1-4}), feniloxi, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, -SO_2-fenilo, CN, tioalcoxi C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4},-NR'R", piperidinilo, en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o CN;

el pirazolilo, imidazolilo, furanilo, y los grupos tienilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, o alquilo (C_{1-4}).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-e, es decir, compuestos de fórmula III-d en donde m es 0, 1, o 2;

heteroarilo es tienilo, piridilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, o triazolilo, en donde cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, bencilo, feniloxi pirazolilo, -SO_2-fenilo-, CN, tioalcoxi C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, -NR'R", piperidinilo, en donde

los grupos fenilo anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o CN;

el pirazolilo, se sustituye opcionalmente con 1, o 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, o alquilo (C_{1-4}).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-f es decir, compuestos de fórmula III-e en donde

m es 0;

heteroarilo es tienilo, piridilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, o triazolilo, en donde cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, bencilo, feniloxi, pirazolilo, -SO_2-fenilo, CN, tioalcoxi C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, -NR'R", piperidinilo, en donde

los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o CN;

el pirazolilo, se sustituye opcionalmente con 1, o 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, o alquilo (C_{1-4}).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-f1, es decir, compuestos de fórmula III-e en donde

m es 2;

heteroarilo es tienilo, piridilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, o triazolilo, en donde cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, bencilo, feniloxi, pirazolilo, -SO_2-fenilo, CN, tioalcoxi C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, -NR'R", piperidinilo, en donde

los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o CN;

el pirazolilo, se sustituye opcionalmente con 1, o 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3 o alquilo (C_{1-4}).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-g, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas III, III-a, III-b, III-c, III-d, III-e, III-f, o III-f1 en donde n es 1. En otro aspecto, n es 2. En donde aun otro aspecto, n es 3.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-h, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-b en donde
m es 0, 1, 2, o 3;

heteroarilo es indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, o imidazo [2,1-b] tiazolilo, en donde cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, bencilo, feniloxi, pirazolilo, -SO_2-fenilo, CN, tioalcoxi C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, -NR'R", piperidinilo, en donde

los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o CN;

el pirazolilo, se sustituye opcionalmente con 1, o 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, o alquilo (C_{1-4}).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-i es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-h en donde

m es 0 o 1;

heteroarilo es indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, o imidazo [2,1-b] tiazolilo, en donde cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, bencilo, feniloxi, pirazolilo, -SO_2-fenilo, CN, tioalcoxi C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, -NR'R", piperidinilo,

en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o CN;

el pirazolilo, se sustituye opcionalmente con 1, o 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, o alquilo (C_{1-4}).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-i, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-h en donde

m es 2;

heteroarilo es indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, o imidazo [2,1-b] tiazolilo, en donde cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, bencilo, feniloxi, pirazolilo, -SO_2-fenilo, CN, tioalcoxi C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, -NR'R", piperidinilo,

en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o CN;

el pirazolilo, se sustituye opcionalmente con 1, o 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, o alquilo C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-i1 es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-b, en donde

R_1 es benzoimidazolil(alquilo C_1-C_6), benzooxazolil(alquilo C_1-C_6), benzo [1,2,5]oxadiazolil(alquilo C_1-C_6), 1H-indazolil(alquilo C_1-C_6), 1H-benzotriazolil (alquilo C_1-C_6), furo [3,2-b] piridinil(alquilo C_1-C_6), 1H-pirazolo [3,4-b]piridinil (alquilo C_1-C_6), 1H-pirazolo[3,4-c] piridinil (alquilo C_1-C_6), quinoxalinil (alquilo C_1-C_6), o isoquinolinil (alquilo C_1-C_6), en donde la porciones cíclicas de cada uno de los anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, CF_3, OCF_3, fenilo, fenil (alquilo C_1-C_6), feniloxi, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, morfolinilo, -SO_2-fenilo -SO_2-(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_x$-R_{25}, -(alquilo C_{1-4})-$S(O)_x$-R_{25}, CN, tioalcoxi C_1-C_6,

alcoxicarbonilo C_1-C_6, piridilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, o tetrahidrofuranilo,

en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, o CN;

en donde los anteriores grupos heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, alquilo C_{1-4}, tioalcoxi C_1-C_6, o alcoxi C_{1-4} .

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-i2, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-i1, en donde R_1 es benzoimidazolil (alquilo C_1-C_6), benzooxazolil (alquilo C_1-C_6), benzo[1,2,5] oxadiazolil (alquilo C_1-C_6), 1H-indazolil(alquilo C_1-C_6) 1H-benzotriazolil (alquilo C_1-C_6), furo[3,2-b] piridinil (alquilo C_1-C_6), 1H-pirazolo [3,4-b] piridinil (alquilo C_1-C_6), 1H-pirazolo[3,4-c] piridinil (alquilo C_1-C_6), quinoxalinil (alquilo C_1-C_6), o isoquinolinil (alquilo C_1-C_6),

en donde la porciones cíclicas de cada uno de los anteriores se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, OCF_3, CN, tioalcoxi C_1-C_6, o alcoxicarbonilo C_1-C_6.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-i3, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-b, en donde R_1 es benzoimidazolil (alquilo C_1-C_6), benzooxazolil (alquilo C_1-C_6), benzo[1,2,5] oxadiazolil (alquilo C_1-C_6), 1H-indazolil (alquilo C_1-C_6), 1H-benzotriazolil (alquilo C_1-C_6), furo[3,2-b]piridinil

(alquilo C_1-C_6), 1H-pirazolo [3,4-b] piridinil (alquilo C_1-C_6), 1H-pirazolo [3,4-c] piridinil (alquilo C_1-C_6), quinoxalinil (alquilo C_1-C_6), o isoquinolinil (alquilo C_1-C_6),

en donde la porciones cíclicas de cada uno de los anteriores se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, CF_3, OCF_3, -NR'R", o -C(O)-NR'R", en donde

R' es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, fenil (C_{1-4})alquilo, alcanoilo C_1-C_6, fenil(C_1-C_6)alcanoilo, piridil alquilo (C_{1-4}), pirimidil alquilo (C_{1-4}), piridazil alquilo (C_{1-4}), pirazinil alquilo (C_{1-4}), tienil alquilo (C_{1-4}), oxazolil alquilo (C_{1-4}), tiazolil alquilo (C_{1-4}), furanil alquilo (C_{1-4}), piperidinil alquilo (C_{1-4}), -SO_2-alquilo, -SO_2-fenilo, - SO_2-piridilo, -SO_2-pirimidilo, -SO_2-piridazilo, -SO_2-pirazinilo, -SO_2-tienilo, -SO_2-oxazolilo, -SO_2-tiazolilo, -SO_2-furanilo, piridil alcanoilo (C_1-C_6), pirimidil alcanoilo (C_1-C_6), piridazil alcanoilo, pirazinil alcanoilo, tienil alcanoilo (C_1-C_6), oxazolil alcanoilo (C_1-C_6), tiazolil alcanoilo (C_1-C_6), o furanil alcanoilo (C_1-C_6), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o alcoxi C_1-C_6,

en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, y

R" es H, o alquilo C_1-C_6, en donde los grupos se sustituyen opcionalmente con halógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-i4, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula II-i3,

263
257

en donde R' es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, fenil alquilo (C_{1-4}), alcanoilo (C_{1-4}), fenil alcanoilo (C_{1-4}), piridil alquilo (C_{1-4}), pirimidil alquilo (C_{1-4}), piridazil alquilo (C_{1-4}), pirazinil alquilo (C_{1-4}), tienil alquilo (C_{1-4}), oxazolil alquilo (C_{1-4}), tiazolil alquilo (C_{1-4}), furanil alquilo (C_{1-4}), piperidinil alquilo (C_{1-4}), piridil $-SO_2$-alquilo, $-SO_2$-fenilo, pridil alcanoilo (C_1-C_6), tienil alcanoilo (C_{1-4}), oxazolil alcanoilo (C_{1-4}), tiazolil alcanoilo (C_{1-4}), o furanil alcanoilo (C_{1-4}), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o alcoxi C_{1-4}, en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3, OCF_3, y R'' es H, o alquilo C_{1-4}, en donde los grupos alquilo se sustituyen opcionalmente con halógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-i5, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-i4 en donde R' es H, (alquilo C_1-C_6, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, alcanoilo C_{1-4}, fenil alcanoilo (C_{1-4}), piridil alquilo (C_{1-4}), pirimidil alquilo (C_{1-4}), pirazinil alquilo (C_{1-4}), tienil alquilo (C_{1-4}), oxazolil alquilo (C_{1-4}), tiazolil alquilo (C_{1-4}), furanil alquilo (C_{1-4}), piperidinil alquilo (C_{1-4}),-SO_2-alquilo, -SO_2-fenilo, piridil alcanoilo (C_{1-4}), tienil alcanoilo (C_{1-4}), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o alcoxi C_{1-4}, en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3, OCF_3, y R'' es H, o alquilo C_{1-4} .

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-i6, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-i5 en donde R' es H, alquilo C_1-C_6, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, o bencilo, en donde la porción alquilo del grupo alquilo es opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi C_{1-4}, y en donde los

grupos son opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, halógeno, CF_3 u OCF_3 y R" es H, o alquilo C_{1-4} .

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-i7, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-5 en donde R' es alcanoilo (C_{1-4}), fenil alcanoilo (C_{1-4}), piridil alquilo (C_{1-4}), pirimidil alquilo (C_{1-4}), pirazinil alquilo (C_{1-4}), tienil alquilo (C_{1-4}), oxazolil alquilo (C_{1-4}), tiazolil alquilo (C_{1-4}), furanil alquilo (C_{1-4}), piridil alcanoilo (C_{1-4}), $-SO_2-$ alquilo, $-SO_2$-fenilo, piridil alcanoilo (C_{1-4}), tienil alcanoilo (C_{1-4}), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o alcoxi C_{1-4}, en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3, OCF_3, y R" es H, o alquilo C_{1-4} .

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-i8, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-i5 en donde H, alquilo C_{1-4}, alcanoilo C_{1-4}, fenil alcanoilo (C_{1-4}), $-SO_2$-alquilo, $-SO_2$-fenilo, piridil alcanoilo (C_{1-4}), ortienil alcanoilo (C_{1-4}), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o alcoxi C_{1-4}, en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3, OCF_3, y R" es H, o alquilo C_{1-4} .

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-i9, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-i5 en donde R' es H, alquilo C_{1-4}, piridil alquilo (C_{1-4}), pirimidil alquilo (C_{1-4}), pirazinil alquilo (C_{1-4}), tienil alquilo (C_{1-4}), oxazolil alquilo (C_{1-4}), tiazolil alquilo (C_{1-4}), furanil alquilo (C_{1-4}), piperidinil alquilo (C_{1-4}), $-SO_2$-alquilo, $-SO_2$-fenilo, piridil alcanoilo (C_{1-4}), tienil alcanoilo (C_{1-4}), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen

opcionalmente con halógeno o alcoxi C_{1-4}, en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, OC3, OCF_3, y R'' es H, o alquilo C_{1-4} .

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-i10 es decir, compuestos de acuerdo a una cualquiera de las formulas III-i, III-i1, III-i2, III-i3, III-i4, III-i5, III-i6, III-i7, III-i8 o III-i9, en donde R_{10}, R_{11}, y R_3, y son todos H. Preferiblemente, al menos uno de R_3 y R_4 es halógeno. Más preferiblemente n es 2 o 3. Todavía más preferiblemente, n es 3.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-j, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula I-a en donde

R_1 es fenil (alquenilo C_2-C_6) o naftil (alquenilo C_2-C_6), en donde la porción cíclica de cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente

alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, CF_3, OCF_3, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolil alcoxi (C_1-C_6), piridil alcoxi (C_1-C_6), fenil alcoxi (C_{1-4}), oxazolil alcoxi (C_{1-4}), pirazolilalcoxi (C_{1-4}), feniloxi, alcoxicarbonilo C_1-C_6, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, -NHR', -NR'R'', morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S,S-Dióxido, piperidinilo, pirrolidinilo, fenilo, CN, -SO_2-fenilo, -(alquilo C_{1-4})-SO''-fenilo, OH, tioalcoxi C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o –O-SO_2-fenilo, en donde

el grupo heteroarilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o halógeno,

el grupo heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o halógeno, los grupos fenilo anteriores son opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_{1-4},

R' es H, alquilo, o alcanoilo C_1-C_6, en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, o alcoxi C_1-C_6,

R" es H o alquilo C_1-C_6, en donde los grupos se sustituyen opcionalmente con halógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-k es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula I-j en donde

R_3 es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, o CN;

R_4 es halógeno, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", o alcanoilo C_{1-4},

$R_{3'}$ es H, $-SO_2$-NR'R", o halógeno; o

R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-l, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-k en donde

R_1 es fenil alquenilo (C_2-C_6) en donde la porción cíclica se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente

alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, CF_3, OCF_3, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolil alcoxi (C_{1-4}), piridil alcoxi (C_{1-4}), fenil alcoxi (C_{1-4}), oxazolil alcoxi (C_{1-4}), pirazolil alcoxi (C_{1-4}), feniloxi, alcoxicarbonilo C_{1-4}, -O-CH_2CH_2-O-,-O-CH_2- morfolinilo, NH_2, NH alquilo (C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), piperidinilo, pirrolidinilo, fenilo, CN, OH, tioalcoxi C_{1-4}, alquenilo C_2-C_6, en donde

el grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o halógeno,

el grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o halógeno,

los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-m, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-i en donde

R_2 es H, metilo, o bencilo;

R_{10} y R_{11} son simultáneamente H; y

R_1 es fenilo (alquenilo C3-C_8) en donde la porción cíclica se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno, CF_3, OCF_3, fenil alcoxi (C_{1-4}), feniloxi, alcoxicarbonilo C_{1-4}, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, NH_2, NH alquilo (C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), fenilo, CN, OH, tioalcoxi C_{1-4}, alquenilo C_2-C_8, en donde

los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-n, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-m en donde

R_2 es H; R_3 es H, halógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CF_3 o CN;

R_4 es halógeno, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", o alcanoilo C_{1-4},

$R_{3'}$ es H, o halógeno; o

R_4 y $R_{3'}$, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-o, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-n en donde R_4 es halógeno; y R_3 es H, halógeno, metilo o metoxi. En otro aspecto, R_4 es Cl. En otro aspecto R_3 es H o halógeno. En todavía otro aspecto, R_4 es Cl, y R_3 es H o halógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-p, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula III-n en donde R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula III-q, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas III-j, III-k, III-l, III-m, III-n, o III-p en donde

n es 1. En otro aspecto, n es 2. En todavía otro aspecto, n es 3.

En aún otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-b, es decir, compuestos de fórmula I en donde

R_2 es H, metilo, o bencilo;

R_{10} y R_{11} son simultáneamente H;

R_3 es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, o CN

R_4 es halógeno, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', - NR'R" o alcanoilo C_{1-4},

R_3, es H, $-SO_2$-NR'R", o halógeno; o

R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo.

270
264

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-c, es decir, compuestos de fórmula I-b en donde

R_1 es alquilo C_1-C_{14}, alquenilo C_2-C_{16}, o alquinilo C_2-C_8, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente OH, halógeno, alcoxi C_1-C_8, fenilo, naftilo, fenilalcoxi (C_{1-4}), feniloxi, fenil(C_{1-4}) alquilo, piridilo, tienilo, -CO_2-(alquilo C_1-C_8), -NR'R", tioalcoxi C_1-C_8, OH, -$N(R_{18})C(O)$-R_{17}, -$C(O)NR_{30}R_{31}$, -NH-S-$(O)_x$-R_{25}, -N(alquilo C_1-C_8), -$S(O)_x$-R_{25}, CN, o -$S(O)_x$-R_{26},

en donde los grupos fenilo y naftilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alcoxi C_1-C_8, alquilo C_1-C_8, o halógeno;

x es 0, 1, o 2;

R_{18} es H o alquilo C_1-C_8;

R_{17} es alquilo C_1-C_8, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, pirazinilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo, alcox C_1-C_8, OH, feniloxi, piridiloxi, pirimidiloxi, piridaziloxi, pirazиniloxi, tieniloxi, oxazoliloxi, tiazoliloxi, furaniloxi, fenil alcoxi (C_1-C_8), o -$NR_{18}R_{19}$;

R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo C_1-C_8, fenilo, piridilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil 1,1-dióxido, tetrahidro-tiopiranil 1,1-dióxido, o fenil alquilo (C_{1-4});

R_{25} es alquilo C_1-C_6, OH, $NR_{26}R_{27}$;

R_{26} y R_{27} son independientemente H, alquilo, fenil (alquilo C_{1-4}), fenilo, naftilo o piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo o quinolinilo; o

R_{26}, R_{27} y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un un anillo heterociclo alquilo, que contiene 2 a 7 átomos de carbono, y

R_{30} y R_{31} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenilo, bencilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, o indolilo, o

R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o tiomorfolinil 1,1-dióxido.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-d, es decir, compuestos de fórmula I-c en donde R_4 es halógeno; y R_3 es H, halógeno, metilo o metoxi. En otro aspecto, R_4 es Cl. En otro aspecto, R_3 es H o halógeno. En todavía otro aspecto, R_4 es Cl, y R_3 es H o halógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-e, es decir, compuestos de fórmula I-c en donde R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo. En otro aspecto, R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo y R_3 es H, halógeno, metilo o metoxi.

272

266

En aún otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-f, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-c, I-d, o I-e en donde

R_1 es alquilo C_1-C_{14} (En otro aspecto, alquilo C_1-C_{10}, en todavía otro aspecto, alquilo C_1-C8, en todavía aún otro aspecto, alquilo C_1-C_8), que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente OH, halógeno, alcoxi C_1-C_8, fenilo, naftilo, fenil alcoxi (C_{1-4}), feniloxi, -CO_2-(alquilo C_{1-4}), -NR'R", tioalcoxi C_{1-4}, OH, -C(O)$NR_{30}R_{31}$, -N(R_{16})C(O)-R_{17}, -NH-$S(O)_x$-R_{25}, -N(alquilo C_1-C_8) -$S(O)_x$-R_{25}, CN, o -$S(O)_x$-R_{25};

en donde los grupos fenilo y naftilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente OH, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, o halógeno

x es 0, 1, o 2;

R_{25} es alquilo C_1-C_8, OH, $NR_{26}R_{27}$

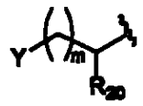
R_{26} y R_{27} son independientemente H, alquilo C_1-C_8, fenil (alquilo C_{1-4}), fenilo, naftilo piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo o quinolinilo; o

R_{26}, y R_{27} y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo heterocicloalquilo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, y piperazinilo.

273.
267

En aún otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-g, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-d, I-e, o I-f en donde

R_1 es



en donde

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

R_{20} es H o metilo;

Y es halógeno, alcoxi C_{1-4}, benciloxi, feniloxi, $-CO_2$-(alquilo C_{1-4}), -NR'R", tioalcoxi C_{1-4}, OH, $-C(O)N(R_{16})C(O)-R_{17}$, o $-S(O)_x-R_{25}$;

en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente OH, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, o halógeno;

x es 0, 1, o 2;

R_{25} es alquilo C_1-C_6, OH, $NR_{26}R_{27}$

R_{26} y R_{27} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenil (alquilo C_{1-4}), fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, o furanilo; o

R_{26}, R_{27} y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo heterocicloalquilo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, y piperazinilo.

En todavía otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-G1 es decir, compuestos de fórmula I-G en donde Y es $-CO_2-$(alquilo C_{1-4}).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-h, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula I-g en donde R_{26} y R_{27} son independientemente H, alquilo C_1-C_8, fenil (alquilo C_{1-4}), fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, o furanilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-i, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula I-g, en donde

R_{26}, R_{27} y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo heterocicloalquilo seleccionado de piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, y piperazinilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-j, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula I-g en donde

R_{30} y R_{31} son independientemente H, alquilo C_1-C_8, fenilo, bencilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, o indolilo.

275.
269

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-k, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula I-g en donde

R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o tiomorfolinil 1,1-dióxido.

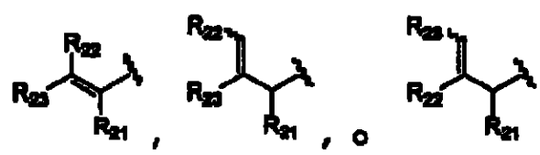
En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-l es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-c, I-d, I-e en donde

R_1 es alquenilo C_2-C_{16} que se sustituye opcionalmente con 1 o grupos que son independientemente OH, halógeno, alcoxi, fenilalcoxi (C_{1-4}), feniloxi, fenil alquilo (C_{1-4}), piridilo, pirimidilo, furanilo, tienilo, indolilo, -CO_2-(alquilo C_{1-4}),-NR'R", tioalcoxi C_{1-4}, u OH,

en donde los grupos fenilo y naftilo anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente OH, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, o halógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-m, es decir, compuestos de fórmula I-i en donde

R_1 es



en donde

R_{21} y R_{22} son independientemente H o alquilo C_1-C_8;

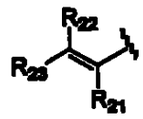
R_{23} es H, -C(O)$NR_{30}R_{31}$, -CO_2-(alquilo C_{1-4}), alquilo C_1-C_8, fenilo, naftilo, bencilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, o tienilo;

R_{30} y R_{31} son independientemente H, alquilo C_1-C_8, fenilo, bencilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, o indolilo, o

R_{30}, R_{31} y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o tiomorfolinil 1,1-dióxido.

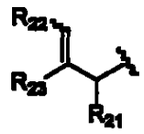
En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-n, es decir, compuestos de fórmula I-m en donde

R_1 es



En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-o, es decir, compuestos de fórmula I-m en donde

R_1 es

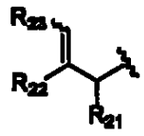


271

271

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-p, es decir, compuestos de fórmula I-m en donde

R_1 es



En todavía otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-q, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-m, I-n, I-o, o I-p en donde R_{23} es-$C(O)NR_{30}R_{31}$.

En aún otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula 1-q1 es decir, compuestos de fórmula I-p en donde R_{23} es -CO_2-(alquilo C_{1-4}).

En todavía otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-r, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-c, I-d, o I-e en donde

R_1 es alquinilo C_2-C_6, que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alcoxi C_1-C_6, fenilo, naftilo, fenil alcoxi (C_{1-4}), feniloxi, -CO_2-(alquilo C_{1-4}), -NR'R", tioalcoxi C_{1-4}, u OH,

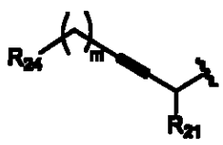
en donde los grupos fenilo y naftilo anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente OH, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, o halógeno.

278

272

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-s, es decir, compuestos de fórmula I-r en donde

R_1 es



en donde

m es 0, 1, o 2;

R_{21} es H o metilo;

R_{24} es H, halógeno, alcoxi C_1-C_8, fenilo, naftilo, fenil alcoxi (C_1-$_4$), feniloxi, -CO_2-(alquilo C_1-$_4$), -NR'R", tioalcoxi C_1-$_4$, o OH, en donde los grupos fenilo y naftilo anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente OH, alcoxi C_1-$_4$, alquilo C_1-$_4$, o halógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-t, es decir, compuestos de fórmula I-m en donde

R_1 es



en donde

m es 0, 1, o 2;

R_{21} es H o metilo;

R_{24} es H, halógeno, alcoxi C_1-C_8, fenilo, naftilo, fenil alcoxi (C_1-$_4$), feniloxi, -CO_2-(alquilo C_1-$_4$), -NR'R", tioalcoxi C_1-$_4$, u OH, en donde los grupos fenilo y naftilo anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente OH, alcoxi C_1-$_4$, alquilo C_1-$_4$, o halógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-u, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, I-o, I-p, I-q, o I-r en donde n es 1. En otro aspecto, n es 2. En todavía otro aspecto, n es 3.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-v, es decir, compuestos de fórmula I-b en donde

R_1 es cicloalquilo C_3-C_7, (alquilo C_1-$_4$) en donde la porción cíclica se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_8, OH, alcoxicarbonilo C_1-C_8, CO_2H, o alcoxi C_1-C_8.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-w, es decir, compuestos de fórmula I-v en donde R_4 es halógeno; y R_3 es H, halógeno, metilo o metoxi. En otro aspecto, R_4 es Cl. En otro aspecto, R_3 es H o halógeno. En todavía otro aspecto, R_4 es Cl, y R_3 es H o halógeno.

280
274

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-x, es decir, compuestos de fórmula I-v en donde R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo. En otro aspecto, R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo y R_3 es H, halógeno, metilo o metoxi.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-y, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-w o I-x en donde

R_1 es ciclopropilo (alquilo C_{1-4}), ciclopentilo (alquilo C_{1-4}), o ciclohexilo (alquilo C_{1-4}), en donde la porción cíclica se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_{1-4}, OH, alcoxicarbonilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-z, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-v, I-w, o I-x,

R_1 es de la fórmula:



en donde

m es 0, 1, 2, o 3;

R_{20} es H o metilo; y

cicloalquilo es cicloalquilo C_3-C_7 en donde la porción cíclica se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, OH, alcoxicarbonilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-aa es decir, compuestos de fórmula I-z en donde

cicloalquilo es ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, en donde la porción cíclica se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, OH, alcoxicarbonilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-bb es decir, los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-v, I-w, I-x, I-y, I-z, o I-aa en donde n es 1. En otro aspecto, n es 2. En todavía otro aspecto, n es 3.

En aún otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-bb1 es decir, compuestos de fórmula I-bb en donde cicloalquilo es ciclopropilo, que se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente.

En aún otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-bb2, es decir, compuestos de fórmula I-bb en donde cicloalquilo es ciclopentilo, que se sustituye opcionalmente como describió anteriormente.

282
276

En aún otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-bb3, es decir, compuestos de fórmula I-bb en donde cicloalquilo es ciclohexilo, que se sustituye opcionalmente como describió anteriormente.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-cc es decir, compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-bb, I-bb1, I-bb2, o I-bb3, en donde m es 0 o 1.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-cc1 es decir, compuestos de una cualquiera de las fórmulas I-bb, I-bb1, I-bb2, o I-bb3, en donde m es 1 o 2.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-dd es decir, compuestos de fórmula I-b en donde

R_1 es 4-oxo-4H-cromen-3-il(alquilo C_{1-4}), 2H-cromen-3-il(alquilo C_{1-4}), pirrolidinonil diona (alquilo C_{1-4}), isoindol-2-il diona (alquilo C_{1-4}), 1,3-dioxolan-2-il(alquilo C_{1-4}), dioxanil (alquilo C_{1-4}), o tetrahidropiran-2-il (alquilo C_{1-4}), en donde la porción cíclica de cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, o halógeno; y

R_2 es H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-ee es decir, compuestos de fórmula I-dd en donde R_4 es halógeno; y R_3 es H, halógeno, metilo o metoxi. En otro aspecto, R_4 es Cl. En otro aspecto R_3 es H o halógeno. En todavía otro aspecto, R_4 es Cl, y R_3 es H o halógeno.

283

277

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-ff es decir, compuestos de fórmula I-dd en donde R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo. En otro aspecto, R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo y R_3 es H, halógeno, metilo o metoxi.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-gg es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, o I-l en donde n es 1. En otro aspecto, n es 2. En todavía otro aspecto, n es 3.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-hh es decir, compuestos de fórmula I-f en donde

R1es de la fórmula:



en donde

m es 0, 1, 2, o 3;

R_{20} es H o metilo; y

heterocicloalquilo es 4-oxo-4H-cromen-3-ilo, 2H-cromen-3-ilo, pirrolidinonil diona, isoindol-2-il diona, 1,3-dioxolan- 2-ilo, dioxanilo, o tetrahidropiran-2-ilo, en

donde la porción cíclica de cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, o halógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-ii es decir, compuestos de fórmula I-g en donde m es 0 o 1. En otro aspecto, m es 0 o 1 y heterocicloalquilo es isoindol-2-il diona.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-ii1es decir, compuestos de fórmula I-g en donde m es 1 o 2. En otro aspecto, m es 1 o 2 y heterocicloalquilo es isoindol-2-il diona.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-ii2, es decir, compuestos de fórmula I-b, en donde R_1 es 3-oxo-1,3-dihidro-benzo[c]isoxazolil (alquilo C_{1-4}), 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolil(alquilo C_{1-4}), 3-oxo-3,4-dihidro-1H-2-oxa-3lambda-4-tia-1,4-diaza-naftil(alquilo C_{1-4}), 3,3- dimetil-3H-indazolil (alquilo C_{1-4}), o piperidinil (alquilo C_{1-4}), en donde la porción cíclica de cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, OCF_3, fenilo, fenil (alquilo C_{1-4}), feniloxi, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, morfolinilo, $-SO_2$-fenilo, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6), $-S(O)_x-R_{25}$, -(alquilo C_{1-4})-$S(O)_x-R_{25}$, CN, tioalcoxi C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, NR'R", -C(O)-NR'R", piridilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, o tetrahidrofuranilo, en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, o CN; en donde los anteriores grupos heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con

1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, alquil (C_1-$_4$), tioalcoxi C_1-C_6, o alcoxi C_1-$_4$.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-ii3, es decir, compuestos de fórmula I-ii2, en donde R_1 es

R_1 es 3-oxo-1,3-dihidro-benzo[c]isoxazolil (alquilo C_1-C_2), 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazolil(alquilo C_1-C_2), 3-oxo-3,4-dihidro-1H-2-oxa-3lambda-4-tia-1,4-diaza-naftil(alquilo C_1-C_2), o 3,3- dimetil-3H-indazolil (alquilo C_1-C_2),

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-ii4, es decir, compuestos de fórmula I-ii3, en donde R' es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, fenil alquilo (C_1-$_4$), alcanoilo C_1-C_6, fenil alcanoilo (C_1-C_6), piridil alquilo (C_1-$_4$), pirimidil alquilo (C_1-$_4$), piridazil alquilo (C_1-$_4$), pirazinil alquilo (C_1-$_4$), tienil alquilo (C_1-$_4$), oxazolil alquilo (C_1-$_4$), tiazolil alquilo (C_1-$_4$), furanil alquilo (C_1-$_4$), piperidinil alquilo (C_1-$_4$), -SO_2-alquilo, -SO_2-fenilo, -SO_2-piridilo, -SO_2-pirimidilo, -SO_2-piridazilo, -SO_2-pirazinilo, -SO_2-tienilo, -SO_2-oxazolilo, - SO_2-tiazolilo, -SO_2-furanilo, piridil alcanoilo (C_1-C_6), pirimidil alcanoilo (C_1-C_6), piridazil alcanoilo (C_1-C_6), pirazinil alcanoilo (C_1-C_6), tienil alcanoilo (C_1-C_6), oxazolil (C_1- C_6) alcanoilo, tiazolil alcanoilo (C_1-C_6), o furanil alcanoilo (C_1-C_6), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o alcoxi C_1-C_6, en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, y R'' es H, o alquilo C_1-C_6, en donde el grupo alquilo se sustituye opcionalmente con halógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-ii5, es decir, compuestos de fórmula I-ii4, en donde R' es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-

C_6, fenilo, fenil alquilo (C_{1-4}), alcanoilo C_1- C4, fenil alcanoilo (C_{1-4}), piridil alquilo (C_{1-4}), pirimidil alquilo (C_{1-4}), piridazil alquilo (C_{1-4}), pirazinil alquilo (C_{1-4}), tienil alquilo (C_{1-4}), oxazolil alquilo (C_{1-4}), tiazolil alquilo (C_{1-4}), furanil alquilo (C_{1-4}), piperidinil alquilo (C_{1-4}), -SO_2-alquilo, -SO_2-fenilo, piridil alcanoilo (C_1-C_6), tienil alcanoilo (C_{1-4}), oxazolil (C_1- C4) alcanoilo, tiazolil alcanoilo (C_{1-4}), o furanil alcanoilo (C_{1-4}), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o alcoxi C_{1-4}, en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3, OCF_3, y R" H, o alquilo C_{1-4}, en donde el grupo alquilo se sustituye opcionalmente con halógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-ii5, es decir, compuestos de fórmula I-ii4, en donde R' es H, alquilo C_1-C_6, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, alcanoilo C_{1-4}, fenil alcanoilo (C_{1-4}), piridil alquilo (C_{1-4}), pirimidil alquilo (C_{1-4}), pirazinil alquilo (C_{1-4}), tienil alquilo (C_{1-4}), oxazolil alquilo (C_{1-4}), tiazolil alquilo (C_{1-4}), furanil alquilo (C_{1-4}), piperidinil alquilo (C_{1-4}), -SO_2-alquilo, -SO_2-fenilo, piridil alcanoilo (C_{1-4}), tienil alcanoilo (C_{1-4}), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o alcoxi C_{1-4}, en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3, OCF_3, y R" H, o alquilo C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-ii6, es decir, compuestos de fórmula I-ii5, en donde R' es

R' es H, alquilo C_1-C_6, ciclopropilo, ciclohexilo, fenilo, o bencilo, en donde la porción alquilo del grupo alquilo se sustituye opcionalmente con halógeno o alcoxi

C_{1-4}, y en donde los grupos se sustituyen opcionalmente con alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, halógeno, CF_3, o CF_3, OCF_3 y R" es H, o alquilo C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-ii7, es decir, compuestos de fórmula I-ii5, en donde R' es alcanoilo C_{1-4}, fenil alcanoilo (C_{1-4}), piridil alquilo (C_{1-4}), pirimidil alquilo (C_{1-4}), pirazinil alquilo (C_{1-4}), tienil alquilo (C_{1-4}), oxazolil alquilo (C_{1-4}), tiazolil alquilo (C_{1-4}), furanil alquilo (C_{1-4}), piperidinil alquilo (C_{1-4}), -SO_2-alquilo, -SO_2- fenilo, piridil alcanoilo (C_{1-4}), tienil alcanoilo (C_{1-4}), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o alcoxi C_{1-4}, en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3, OCF_3, y R" es H, o alquilo C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-ii8, es decir, compuestos de fórmula I-ii5, en donde R' es H, alquilo C_{1-4}, alcanoilo C_{1-4}, fenil alcanoilo (C_{1-4}), -SO_2- alquilo, -SO_2-fenilo, piridil alcanoilo (C_{1-4}), o tienil alcanoilo (C_{1-4}), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o alcoxi C_{1-4}, en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3, OCF_3, y R" es H, o alquilo C_{1-4}.

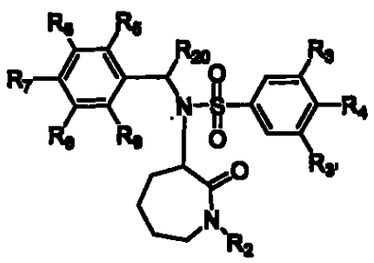
En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-ii9, es decir, compuestos de fórmula I-ii5, en donde R' es H, alquilo C_{1-4}, piridil alquilo (C_{1-4}), pirimidil alquilo (C_{1-4}), pirazinil alquilo (C_{1-4}), tienil alquilo (C_{1-4}), oxazolil alquilo (C_{1-4}), tiazolil alquilo (C_{1-4}), furanil alquilo (C_{1-4}), piperidinil alquilo (C_{1-4}), -SO_2-alquilo, -SO_2-fenilo, piridil alcanoilo (C_{1-4}), tienil alcanoilo (C_{1-4}), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con

halógeno o alcoxi C_{1-4}, en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3, OCF_3, y R'' es H, o alquilo C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula I-ii10, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas I-ii1, I-ii2, I-ii3, I-ii4, I-ii5, I-ii6, I-ii7, I-ii8, o I-ii9, en donde R_{10}, R_{11} y R_3 son todos H. Preferiblemente, al menos uno de R_3 y R_4 es halógeno. Más preferiblemente, n es 2 o 3. Todavía más preferiblemente, n es 3.

En otro aspecto, la invención suministra una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, solvente, adyuvante y/o excipiente.

Otros compuestos preferidos de fórmula II, incluyen aquellos de fórmula X:



(X).

En un aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-a, es decir, compuestos de fórmula X, en donde

R_6 y R_5 junto con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren forman un grupo benzo; o

R_6 y R_7 representan juntos $-O-CH_2-O-$, o $-O-CH_2CH_2-O-$; o

R_7 y R_8 junto con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren forman un grupo benzo; o

R_5 es H, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-SO_2$-fenilo, halógeno, CF_3, alcoxi C_{1-4} (en un aspecto, metoxi o etoxi), morfolin-4-ilo, fenilo, -O-(CH_2)-C(O)O-(CH_2CH_3), o ciano;

R_6 es H, F, Cl, Br, I, CF_3, alcoxi C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, CN, OCF_3, alquilo C_{1-4} (en un aspecto, metilo o terc-butilo), -O-fenilo, en donde el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con F, alquenilo C_2-C3, metoxicarbonilo, o benciloxi;

R_7 es H, metoxicarbonilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, etoxi substituido con tiazol-5-ilo, en donde el anillo tiazolilo se sustituye con metilo, -SCH_3, metilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, F, Br, Cl, CF_3, OCF_3, ciano, $N(CH_3)_2$, N(alquilo C_2 sustituido con Cl) (alquil C_2 sustituido con Cl), fenilo, fenilo sustituido con metilo, benciloxi, NO_2, -S(O)-alquilo C_1-C_6, -S(O)2-alquilo C_1-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), -$N(R_{16})C(O)R_{17}$, -$C(O)NR_{30}R_{31}$, haloalquilo C_1-C_2, feniloxi, -O-SO_2-(4- clorofenilo), -NH-C(O)-CH_3, -O-C(O)-CH_3, tiazolilo sustituido con terc-butilo, u OH;

R_8 es H, halógeno, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6;

R_9 es H, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, halógeno, o CN; y

R_{20} es H o metilo.

294

284

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-a1es decir, compuestos de fórmula X en donde

R_4 y $R_{3'}$ juntos forman un grupo fenilo; y

R_6 se selecciona de H, F, Cl, Br, I, CF_3, metoxicarbonilo, metoxi, ciano, OCF_3, metilo, terc-butilo;

R_7 es H, metoxicarbonilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, etoxi substituido con tiazol-5-ilo, en donde el anillo tiazolilo se sustituye con metilo, -SH3, metilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, F, Br, Cl, CF_3, OCF_3, ciano, $N(CH_3)_2$, N(alquilo C_2 sustituido con Cl) (alquilo C_2 sustituido con Cl), fenilo, fenilo sustituido con metilo, benciloxi, NO_2, -S(O)-alquilo C_1-C_6, -S(O)2-alquilo C_1-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), $-N(R_{16})C(O)R_{17}$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, feniloxi, $-O-SO_2$-(4- clorofenilo), -NH-C(O)-CH_3, -O-C(O)-CH_3, tiazolilo sustituido con terc-butilo, -S(O)-alquilo C_1-C_6, $-S(O)_2$-alquilo C_1-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), $-N(R_{16})C(O)R_{17}$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, haloalquilo C_1-C_2, u OH.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-b, es decir, compuestos de fórmula X-a en donde

R_4 es H, F, Cl, Br, I, metoxi, terc-butilo, ciano, o -O-fenilo en donde el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con F, alquenilo C_2, metoxicarbonilo, o benciloxi.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-c, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas X-a o X-b en donde

R_6, R_7 juntos son -O-CH_2-O-, o -O-CH_2CH_2-O-; o

R_5 y R_6 juntos forman un grupo fenilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-d, es decir, compuestos de fórmula X-c en donde

R_6, R_7 juntos son -O-CH_2-O-, o -O-CH_2CH_2-O-.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-e, es decir, compuestos de fórmula X-c en donde R_5 y R_6 juntos forman un grupo fenilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-f, es decir, compuestos de fórmula X en donde

R_5 es H, es metilo, Cl, CF_3, metoxi, etoxi, morfolin-4-ilo, o -O-(CH_2)-C(O)O-(CH_2CH_3);

R_6 es H, F, Cl, Br, I, CF_3, metoxicarbonilo, metoxi, ciano, OCF_3, metilo, o terc-butilo;

R_7 es H, metoxicarbonilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, etoxi substituido con tiazol-5-ilo, en donde el anillo tiazolilo se sustituye con metilo, -SCH_3, metilo,

isopropilo, terc-butilo, isobutilo, F, Br, Cl, CF_3, OCF_3, ciano, $N(CH_3)_2$, N(alquilo C_2 sustituido con Cl) (alquilo C_2 sustituido con Cl), fenilo, fenilo sustituido con metilo, benciloxi, feniloxi, -O-SO_2-(4-clorofenilo), -NH-C(O)-CH_3, -O-C(O)-CH_3, tiazolilo sustituido con terc-butilo, u OH;

R_8 es H, F, Cl, Br, metoxi, terc-butilo, ciano, -O-fenilo en donde el grupo fenilo se sustituye opcionalmente con halógeno, alquenilo C_2-C4, alcoxicarbonilo C_{1-4}, benciloxi;

R_9 es H, F, Cl, Br, metilo, -CH_2-SO_2-fenilo, ciano, metoxi, y fenilo;

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-g, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas X, X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, o X-f en donde R_4 es metilo, F, Cl o CF_3. En otro aspecto, R_3 es H. En todavía otro aspecto, $R_{3'}$ también es H. En aún otro aspecto, R_4 es F o Cl. En todavía otro aspecto, R_4 es Cl.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-h, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas X, X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, o X-f en donde R_4 es H. En otro aspecto, al menos uno de R_3 y $R_{3'}$ no H. En otro aspecto, ni R_3 ni $R_{3'}$ es H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-i, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas X, X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, o X-f en donde R_2 es H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-j, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas X, X-a, X-b, X-c, X-d, X-e, o X-f en donde R_2 es metilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-k, es decir, compuestos de fórmula X en donde

R_5, R_6, R_8, y R_9 son H;

R_7 se selecciona de metoxicarbonilo, metoxi, etoxi, isopropoxi,-SCH_3, metilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, F, Br, Cl, CF_3, OCF_3, ciano, $N(CH_3)_2$, N(alquilo C_2 sustituido con Cl) (alquilo C_2 sustituido con Cl), fenilo, fenilo sustituido con metilo, benciloxi, feniloxi, -NH-C(O)-CH_3, -O-C(O)-CH_3, y tiazolilo sustituido con terc-butilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-1, es decir, compuestos de fórmula X-k en donde R_4 es metilo, F, Cl o CF_3. En otro aspecto, R_3 es H. En todavía otro aspecto, $R_{3'}$ es también H. En todavía aún otro aspecto, R_{20}, y R_2 también son H. En aún otro aspecto, R_4 es F o Cl. En todavía otro aspecto, R_4 es Cl.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-m, es decir, compuestos de fórmula X en donde R_4 es H. En otro aspecto, al menos uno de R_3 y $R_{3'}$ no es H. En otro aspecto, ni R_3 ni $R_{3'}$, es H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-n, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas X-k, X-l, o X-m

en donde R_7 es metoxicarbonilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -SCH_3, metilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, F, Br, Cl, CF_3, OCF_3, o ciano.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-o, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas X-k, X-l, o X-m en donde R_7 es $N(CH_3)_2$, N(alquilo C_2 sustituido con Cl) (alquilo C_2 sustituido con Cl), fenilo, fenilo sustituido con metilo, benciloxi, feniloxi, -NH-C(O)-CH_3, -O-C(O)-CH_3, o tiazol-2-ilo sustituido con terc-butilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-p, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula X en donde R_5, R_7, y R_8 son H; R_9 se selecciona de F, Cl, Br, metilo, metilo sustituido con –SO_2-fenilo, ciano, metoxi, y fenilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-q, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula X-p en donde R_4 es metilo, F, Cl o CF_3. En otro aspecto, R_3 es H. En todavía otro aspecto, R_3 también es H. En todavía aún otro aspecto, R_2 es también H. En aún otro aspecto, R_4 es F o Cl. En todavía otro aspecto, R_4 es Cl.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-r, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula X-p en donde R_4 es H. En otro aspecto, al menos uno de R_3 y $R_{3'}$ no es H. En otro aspecto, ni R_3 ni $R_{3'}$ es H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-s, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas X-p, X-q, o X-r en donde R_5 es F, Cl, Br, metilo, o metoxi.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-t, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas X-p, X-q, o X-r en donde R_5 es metilo sustituido con -SO_2- fenilo, ciano, o fenilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-u, es decir, compuestos de fórmula X en donde R_8, R_7, R_6, y R_9 son H; y

R_5 es etoxi, morfolin-4-ilo, o -O-(CH_2)-C(O)O-(CH_2CH_3).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-v, es decir, compuestos de fórmula X-u en donde R_4 es metilo, F, Cl o CF_3. En otro aspecto, R_3 es H. En todavía otro aspecto, R_3, $R_{3'}$ también es H. En todavía aún otro aspecto, R_2, y R_{20}, también son H. En aún otro aspecto, R_4 es F o Cl. En todavía otro aspecto, R_4 es Cl.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-w, es decir, compuestos de fórmula X-u en donde R_4 es H. En otro aspecto, al menos uno de R_3 y $R_{3'}$ no es H. En otro aspecto, ni R_3 ni $R_{3'}$ es H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-x, es decir, compuestos de fórmula X en donde

R_5, R_7, R_8 y R_9 son H;

R_6 es Cl, Br, I, CF_3, metoxicarbonilo, metoxi, ciano, OCF_3, o metilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-y, es decir, compuestos de fórmula X-x en donde R_4 es metilo, F, Cl o CF_3. En otro aspecto, R_3 es H. En todavía otro aspecto, $R_{3'}$ también es H. En todavía aún otro aspecto, R_2, y R_{20}, también son H. En aún otro aspecto, R_4 es F o Cl. En todavía otro aspecto, R_4 es Cl.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-z, es decir, compuestos de fórmula X-x en donde R_4 es H. En otro aspecto, al menos uno de R_3 y $R_{3'}$ no es H. En otro aspecto, ni R_3 ni $R_{3'}$ es H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-aa, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas X-p, X-q, o X-r en donde

R_8 es Cl, Br, I, CF_3 u OCF_3.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-bb, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas X-p, X-q, o X-r en donde
R_8 es metoxicarbonilo, metoxi, ciano, o metilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-cc, es decir, compuestos de fórmula X en donde

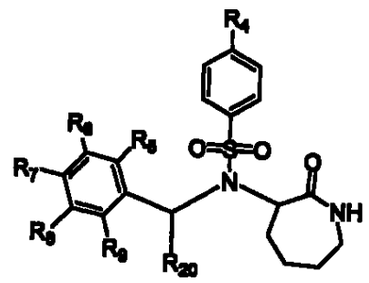
R_5, R_6, R_7, y R_9 son H;

R_8 es –O-fenilo en donde el grupo fenilo se sustituye con F, alquenilo C_2, o benciloxi.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-dd, es decir, compuestos de fórmula X-cc en donde R_4 es metilo, F, Cl o CF_3. En otro aspecto, R_3 es H. En todavía otro aspecto, $R_{3'}$ también es H. En todavía aún otro aspecto, R_2, R_{20} también son H. En aún otro aspecto, R_4 es F o Cl. En todavía otro aspecto, R_4 es Cl.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-ee, es decir, compuestos de fórmula X-cc en donde R_4 es H. En otro aspecto, al menos uno de R_3 y $R_{3'}$ no es H. En otro aspecto, ni R_3 ni $R_{3'}$ es H.

Los compuestos preferidos de fórmula X incluyen aquellos de la fórmula XI:



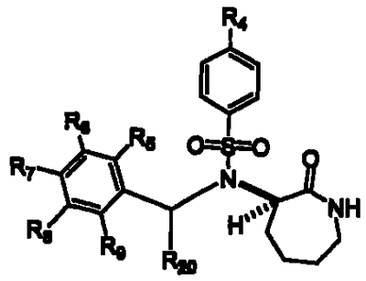
(XI)

en donde

R_4 es metilo, F, Cl o CF_3.

Otros compuestos preferidos de fórmula X incluyen aquellos de la fórmula

299.
292



(XII)

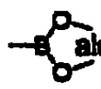
en donde

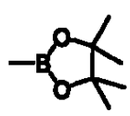
R_4 es metilo, F, Cl o CF_3.

En aún otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-ff, es decir, compuestos de acuerdo con una cualquiera de las fórmulas X-a, XI, o XII, en donde al menos dos de R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son hidrógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-gg, es decir, compuestos de fórmula X-ff, en donde uno de R_5, R_6, R_7, R_8, y R_9 es $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$, o $-SO_2CH_3$, más preferiblemente, uno de R_5, R_6, R_7, R_8, y R_9 es $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$, o $-SO_2CH_3$, mientras que las otras cuatro variables todas son H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-hh, es decir, compuestos de fórmula X-ff, en donde uno de R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 es



m en donde el alquilo es un alquilo C_2-C8 divalente. Aun más preferiblemente uno de R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 es  más preferiblemente cuatro de R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-ii, es decir, compuestos de fórmula X-ff, en donde uno de R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 es CN, $-CO_2H$, o mono halo alquilo C_1-C_2 (preferiblemente $-CH_2Cl$). Todavía más preferiblemente, cuatro de R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-jj, es decir, compuestos de fórmula X-ff en donde uno de R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 es $-N(R_{16})C(O)R_{17}$. Más preferiblemente, tres de R_5, R_6, R_7, R_8 y R_9 son H. Todavía más preferiblemente, R_7 es $-N(R_{16})C(O)R_{17}$.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-kk, es decir, compuestos de fórmula X-jj, en donde R_{16} es H o alquilo C_{1-4} (cuando R_{16} es alquilo, este es preferiblemente metilo o etilo, más preferiblemente este es metilo.)

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-ll, es decir, compuestos de fórmula X-kk, en donde R_{17} es alcoxi C_{1-4}, feniloxi, fenil alquilo C_{1-4}, fenilo, cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_{1-4}, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, o $-NR_{18}R_{19}$, en donde R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo,C_1-C_8 fenilo, naftilo, piridilo, pirrolilo, piperazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, o fenil alquilo (C_1-C_8), en donde la porciones cíclicas de cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, CF_3, u OCF_3.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-mm, es decir, compuestos de fórmula X-ll, en donde R_{17} es alcoxi C_{1-4}, ciclohexilo, o alquilo C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-nn, es decir, compuestos de fórmula X-ll en donde R_{17} es alcoxi C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-oo, es decir, compuestos de fórmula X-ll, en donde R_{17} es ciclohexilo, o alquilo C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-pp, es decir, compuestos de fórmula X-ll, en donde R_{17} es feniloxi, fenil alquilo C_{1-4} (preferiblemente bencilo o fenetilo, más preferiblemente, bencilo), o fenilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-qq, es decir, compuestos de fórmula X-ll, en donde R_{17} es piridilo, pirazinilo, o pirimidinilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-qq, es decir, compuestos de fórmula X-ll, en donde R_{17} es $-NR_{18}R_{19}$, y R_{18} es H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-rr, e.s decir, compuestos de fórmula X-qq, en donde R_{19} es H, alquilo C_1-C_8, fenilo, naftilo, piridilo, pirrolilo, piperazinilo, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, o fenil alquilo (C_1-C_8), en donde la porciones cíclicas de cada uno se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, halógeno, hidroxilo, CF_3 u OCF_3.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-ss, es decir, compuestos de fórmula X-ff, en donde R_7 es -(alquilo C_{1-4})-$C(O)NR_{30}R_{31}$, -O-(alquilo C_{1-4})-$C(O)NR_{30}R_{31}$, -$C(O)$-$C(O)NR_{30}R_{31}$. En otro aspecto. En todavía otro aspecto, R_7 es -(alquilo C_1-C_2)-$C(O)NR_{30}R_{31}$, -O-(alquilo C_1-C_2)-$C(O)NR_{30}R_{31}$, o -$C(O)$-$C(O)NR_{30}R_{31}$. En aun otro aspecto, R_7 es –(alquilo C_1-C_2)-$C(O)NR_{30}R_{31}$ (en donde el alquilo C_1-C_2 es –CH_2-, -CH_2CH_2-, o -CH((CH$_3$)-). En todavía aún otro aspecto, R_7 es –O-(alquilo C_1-C_2)-$C(O)NR_{30}R_{31}$ (donde el alquilo C_1-C_2 es –CH_2-, -CH_2CH_2-, o -O-CH((CH$_3$)-). En todavía aún otro aspecto, R_7 es -$C(O)NR_{30}R_{31}$.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-tt, es decir, compuestos de fórmula X-ss, en donde R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo heterocicloalquilo que es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidro-1H-indolilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, o piperazinilo, en donde el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, halo, tioalcoxi C_{1-4}, OH, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), CF_3, OCF_3, fenilo, 4-halofenilo, -(alquilo C_{1-4})-N(H o alquilo C_{1-4})-fenilo, hidroxialquilo C_{1-4}, fenil alcoxi C_{1-4}, fenil alquilo C_{1-4}, fenil alcanoilo C_{1-4}, -CH_2-pirrolidinilo, -$C(O)NH_2$, C(O)NH(alquilo C_1-C_8), C(O)N(alquilo C_1-C_8) (alquilo C_1-C_8), alcoxicarbonilo C_1-C_8, alcanoilo C_2-C_8, pirazolilo, pirrolilo, piridilo, furanilo, morfolinilo, o -SO_2-(alquilo C_{1-4}).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-uu, es decir, compuestos de fórmula X-tt, en donde R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo heterociclo alquilo que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi

C_{1-4}, halo, tioalcoxi C_{1-4}, OH, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), -CH_2-pirrolidinilo, -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-4}) o -C(O)N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), CF_3, OCF_3, fenilo, 4-halofenilo, o –(alquilo C_{1-4})-N(H o alquilo C_{1-4})-fenilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-vv, es decir, compuestos de fórmula X-tt, en donde R_{30}, R_{31} y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo heterocicio alquilo que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente $C(O)NH_2$, C(O)NH(alquilo C_{1-4}), C(O)N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), alcoxicarbonilo C_{1-4}, alcanoilo C_2-C_6, pirazolilo, pirrolilo, piridilo, o -SO_2-(alquilo C_{1-4}).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-vv1, es decir, compuestos de fórmula X-tt, en donde R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo pirrolidinilo que se sustituye opcionalmente con fenilo, metilo, etilo, -CH_2OH, -CH_2NH-fenilo, -CH_2-pirrolidinilo, -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(alquilo C_{1-4}), o –C(O)N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-vv2, es decir, compuestos de fórmula X-tt, en donde R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos se adhieren forman un dihidro 1H-indolilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-ww, es decir, compuestos de fórmula X-ss, en donde R_{31} es H, alquilo C_{1-4} (en otro aspecto, metilo o etilo), alquenilo C_2-C_6 (en otro aspecto, alilo), cicloalquilo C_3-C_6 (en otro aspecto, ciclopropilo, ciclohexilo, tetrahidronaftilo, o indanilo), hidroxi alquilo C_{1-4} (en otro aspecto, hidroxialquilo C_2), fenilo alquilo C_{1-4} (en otro aspecto, bencilo, fenetilo o fenpropilo), o piridil alquilo C_{1-4} (en otro aspecto, -CH_2-piridilo).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-ww1, es decir, compuestos de fórmula X-ww, en donde R_{31} es H.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-xx, es decir, compuestos de cualquiera de las fórmulas X-ww o fórmula X-ww1, en donde R_{30} es H o alquilo C_1-C_6, en donde lo grupo alquilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, OH, fenilo, o alcoxi opcionalmente sustituido con OH o fenilo.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-yy, es decir, compuestos de cualquiera de las fórmulas X-ww o fórmula X-ww1, en donde R_{30} es fenilo, -CH_2CH_2-fenilo, -$CH(CH_3)$-fenilo, -$C(CH_3)$2-fenilo, bencilo, naftil alquilo C_1-C_6, o fenil alcanoilo C_{1-4}, en donde las porciones fenilo de los anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, halo, tioalcoxi C_{1-4}, OH, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), CF_3, OCF_3, fenilo, 4-halofenilo, -(alquilo C_{1-4})-N(H o alquilo C_{1-4})-fenilo, hidroxialquilo C_{1-4}, fenil alcoxi C_{1-4}, fenil alquilo C_{1-4}, fenil alcanoilo C_{1-4}, $C(O)NH_2$, C(O)NH(alquilo C_{1-4}), C(O)N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), alcoxicarbonilo C_{1-4}, alcanoilo C_2-C4, pirazolilo, pirrolilo, piridilo, furanilo, morfolinilo, o –SO_2-(alquilo C_{1-4}).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-zz, es decir, compuestos de fórmula X-yy, en donde las porciones cíclicas se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, halo, tioalcoxi C_{1-4}, OH, CF_3, OCF_3, fenilo, 4-halofenilo, hidroxialquilo C_{1-4}, o –SO_2-(alquilo C_{1-4}).

305-298

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-aaa, es decir, compuestos de fórmula X-zz, en donde las porciones fenilo se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, metilo, metoxi, CF_3 u OCF_3.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-aa1, es decir, compuestos de cualquiera de la fórmula X-ww o la fórmula X-ww1l, en donde R_{30} es fenilo, -CH(CH_3)-fenilo, o bencilo, en donde las porciones fenilo de los anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son alquilo C_{1-4}, alcoxiC_{1-4}, halo, tioalcoxi C_{1-4}, OH, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), CF_3, OCF_3, fenilo, 4-halofenilo, -(alquilo C_{1-4})-N(H o alquilo C_{1-4})-fenilo, hidroxialquilo C_{1-4}, fenil alcoxi C_{1-4}, fenil alquilo C_{1-4}, fenil alcanoilo C_{1-4}, $C(O)NH_2$, C(O)NH(alquilo C_{1-4}), C(O)N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), alcoxicarbonilo C_{1-4}, alcanoilo C_2-C4, pirazolilo, pirrolilo, piridilo, furanilo, morfolinilo, o $-SO_2$-(alquilo C_{1-4}).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-bbb, es decir, compuestos de fórmula X-zz, en donde las porciones fenilo se sustituyen con 2 grupos, uno de los cuales es un halógeno y el otro es cualquier de un halógeno, un grupo metilo o metoxi.

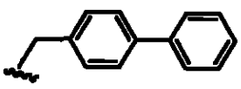
En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-ccc, es decir, compuestos de cualquiera de las fórmulas X-ww o la fórmula X-ww1, en donde R_{30} es alquenilo C_2-C_8 (en un aspecto alquenilo C_3-C_4), o alquinilo C_2-C_4 (en un aspecto, alquinilo C3).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-ddd, es decir, compuestos de cualquiera de las fórmulas X-ww o la fórmula X-ww1 en donde R_{30} es cicloalquilo C_3-C_8, o ciclohexenilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 o 2, grupos que son independientemente alquilo C_1-$_4$, alcoxi C_1-$_4$, -CH_2OH, -O-bencilo, halo, OH,-C(O)NH_2, -C(O)NH(alquilo C_1-C_8), o -C(O)N(alquilo C_1- C_8) (alquilo C_1-C_8). En otro aspecto, los grupos cicloalquilo y ciclohexenilo no son sustituidos.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-eee, es decir, compuestos de cualquiera de las fórmulas X-ww o la fórmula X-ww1 en donde R_{30} es piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-$_4$, alcoxicarbonilo C_1-$_4$, o alcanoilo C_2-C_8, tetrahidronaftilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, pirazolilo, dihidrofuranonilo, naftilo, quinuclidinilo, 4H-piranonilo (preferiblemente 3-hidroxi 4H-piranonilo), 1,4-dioxanilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, o indolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_1-$_4$, alcoxi C_1-$_4$, halo, tioalcoxi C_1-$_4$, OH, NH_2, NH(alquilo C_1-$_4$), N(alquilo C_1-$_4$) (alquilo C_1-$_4$), CF_3, OCF_3, fenilo, 4-(cloro o fluoro)fenilo, -(alquilo C_1-$_4$)-N(H o alquilo C_1-$_4$)-fenilo, hidroxialquilo C_1-$_4$, fenil alcoxi C_1-$_4$, fenil alquilo C_1-$_4$, fenil alcanoilo C_1-$_4$, C(O)NH_2, C(O)NH(alquilo C_1-C_8), C(O)N(alquilo C_1-$_4$) (alquilo C_1-$_4$), alcoxicarbonilo C_1-$_4$, alcanoilo C_2-C4, pirazolilo, pirrolilo, piridilo, furanilo, o –SO_2-(alquilo C_1-$_4$). En otro aspecto, R_{30} no es sustituido.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-fff, es decir, compuestos de cualquiera de las fórmulas X-ww o la fórmula X-ww1 en donde R_{30} es tetrahidronaftil alquilo C_1-$_4$, tetrahidrofuranil alquilo C_1-$_4$, piridil alquilo C_1-$_4$, pirazolil alquilo C_1-$_4$, ciclohexenil alquilo C_1-$_4$, pirrolidinil alquilo C_1-$_4$, pirazolil

alquilo C_{1-4}, quinuclidinilo alquilo C_{1-4}, 4H-piranonil alquilo C_{1-4} (preferiblemente 3-hidroxi 4H-piranonil alquilo C_{1-4}), pirazinil alquilo C_{1-4}, pirrolidinil alquilo C_{1-4}, furanilo alquilo C_{1-4}, tienil alquilo C_{1-4}, pirrolil alquilo C_{1-4}, 2,5-dihidro-1H-pirrolil alquilo C_{1-4}, tiazolil alquilo C_{1-4}, bifenil alquilo C_{1-4}, benzotienil alquilo C_{1-4}, furanilo alquilo C_{1-4}, isoxazolil alquilo C_{1-4}, o 1,4-dioxanil alquiloC_{1-4}, en donde las porciones alquilo de los anteriores se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), OH, tioalcoxi C_{1-4}, CN, halógeno, o alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con OH o fenilo; y en donde la porción cíclica de R_{30} se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, halo, tioalcoxi C_{1-4}, OH, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), CF_3, OCF_3, fenilo, 4-(Cloro o fluoro)fenilo, -(alquilo C_{1-4})-N(H o alquilo C_{1-4})-fenilo, hidroxialquilo C_{1-4}, fenil alcoxi C_{1-4}, fenil alquilo C_{1-4}, fenil alcanoilo C_{1-4}, $C(O)NH_2$, C(O)NH(alquilo C_{1-4}), C(O)N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), alcoxicarbonilo C_{1-4}, alcanoilo C_2-C4, pirazolilo, pirrolilo, piridilo, o $-SO_2$-(alquilo C_{1-4}).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-ggg, es decir, compuestos de fórmula fff, en donde R_{30} es $-CH_2$-tetrahidronaftilo, $-CH_2$-tetrahidrofuranilo, $-CH_2$-piridilo, $-CH_2$-pirazolilo, $-CH_2$-ciclohexenilo, $-CH_2$-pirrolidinilo, $-CH_2$-pirazolilo, $-CH_2$-quinuclidinilo, $-CH_2$-(4H-piranoilo), (preferiblemente $-CH_2$-(3-hidroxi 4H-piranonilo), $-CH_2$-pirazinilo, - $-CH_2$-pirrolidinilo, $-CH_2$-furanilo, $-CH_2$-tienilo, $-CH_2$-pirrolilo, $-CH_2$-(2,5-dihidro-1H-pirrolil, $-CH_2$-tiazolilo,  $-CH_2$-benzotienilo, $-CH_2$-furanilo, $-CH_2$-isoxazolilo, o - CH_2-(1,4-dioxanil), en donde las porciones alquilo de los anteriores se sustituye opcionalmente con OH, y en donde la porción cíclica de R_{30} se sustituye opcionalmente con 1, o 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4},

alcoxi C_{1-4}, halo, tioalcoxi C_{1-4}, OH, NH_2, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), CF_3, OCF_3, fenilo, 4-(Cloro o fluoro)fenilo, -(alquilo C_{1-4})-N(H o alquilo C_{1-4})-fenilo, hidroxialquilo C_{1-4}, benciloxi, bencilo, fenil alcanoilo C_{1-4}, $C(O)NH_2$, C(O)NH(alquilo C_{1-4}), C(O)N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), alcoxicarbonilo C_{1-4}, alcanoilo C_2-C_4, pirazolilo, pirrolilo, piridilo, o $-SO_2CH_3$.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-hhh, es decir, compuestos de fórmula ff, en donde R_7 es triazolilo, tetrazolilo, piridilo, oxazolilo, o oxadiazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alcoxi alquilo C_{1-4}, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 metilos, halógeno, cicloalquilo C_3-C_6 (en un aspecto, ciclohexilo) o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_{1-4}, CF_3, OCF_3, CN, o tioalcoxi C_1-C_6.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-iii, es decir, compuestos de fórmula hhh, en donde R_7 es oxadiazolilo, que se sustituye opcionalmente con 1 grupo que es independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcoxi alquilo C_{1-4}, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 metilos, halógeno, cicloalquilo C_3-C_6 (en un aspecto, ciclohexilo) o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, OH, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, OCF_3, CN, o tioalcoxi C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-jjj, es decir, compuestos de fórmula iii, en donde R_7 es oxadiazolilo, que es sustituido con 1 grupo que es alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, alcoxi alquilo C_{1-4}, o halógeno.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-kkk, es decir, compuestos de fórmula iii, en donde R_7 es oxadiazolilo, que es sustituido con 1 grupo que es piridilo, pirrolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, opcionalmente sustituido con 1 o 2 metilos, cicloalquilo C_3-C_6 (en un aspecto, ciclohexilo) o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, OH, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, OCF_3, CN, o tioalcoxi C_{1-4}.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-lll es decir, compuestos de fórmula kkk, en donde R_7 es oxadiazolilo, que es sustituido con 1 grupo que es piridilo, o fenilo, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, OH, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, OCF_3, CN, o tioalcoxi C_{1-4}. En otro aspecto, el grupo fenilo es no sustituido o mono sustituido. En todavía otro aspecto, cuando el grupo fenilo es mono sustituido, este es sustituido en la posición 3 o 4.

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-mmm, es decir, compuestos de fórmula kkk, en donde R_7 es oxadiazolilo, que es sustituido con 1 grupo que es pirrolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 metilos, cicloalquilo C_3-C_6 (en un aspecto, ciclohexilo).

En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula X-nnn, es decir, compuestos de fórmula hhh, en donde R_7 es tetrazolilo.

Definiciones

Las definiciones y explicaciones de adelante se establecen para los términos que se utilizan a lo largo del documento completo que incluye tanto la especificación como las reivindicaciones.

Se debe notar que, como se utiliza en esta especificación y las reivindicaciones dependientes, las formas singulares "un," "una," y "el" incluye las referencias plurales a menos que el contenido claramente dicte otra cosa. Así, por ejemplo, una referencia a una composición que contiene "un compuesto" incluye una mezcla de dos o más compuestos. Se debe también notar que el término "o" es generalmente empleado en el sentido incluyente "y/o" a menos que el contenido claramente dicte otra cosa.

Cuando se indican sustituyentes múltiples por estar unidos a una estructura, se debe entender que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Así, por ejemplo, "R_m opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_q" indican R_m está sustituido con 1, 2 o 3 R_q donde los grupos R_q puede ser iguales o diferentes.

APP, proteína precursora amiloide, se define como el polipéptido APP, que incluye las variantes APP, las mutaciones, y las isoformas, por ejemplo, como se describe en la Patente U.S. No. 5,766,846. Un beta, péptido beta amiloide, se define como cualquier péptido que resulta de clivaje mediado por beta-secretasa de APP, incluyendo los péptidos de 39, 40, 41, 42, y 43 aminoácidos, y que se extienden desde el sitio de clivaje de beta-secretasa a los aminoácidos 39, 40, 41, 42, o 43.

Farmacéuticamente aceptable se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde el punto de vista toxicológico y/o de seguridad.

Una cantidad terapéuticamente efectiva se define como una cantidad efectiva para reducir o disminuir al menos un síntoma de la enfermedad que está siendo tratada por reducir o retrazar el ataque de uno o más marcadores o síntomas clínicos de la enfermedad.

Por "alquilo" y "alquilo C_1-C_6" en la presente invención se significa grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tal como, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n- butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, y 3-metilpentilo. Se entiende que en los casos donde una cadena laquilo de un sustituyente (por ejemplo de un grupo alquilo, alcoxi o alquenilo) es más corta o más larga de 6 carbonos, se indicará así en la segunda "C" como, por ejemplo, "C_1-C_{10}" indica un máximo de 10 carbonos.

Por "alcoxi" y "alcoxi C_1-C_6" en la presente invención se significa grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen 1 a 6 átomos de carbono, unidos a través de al menos un átomo de oxígeno divalente, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, y 3-metilpentoxi.

Por el término "halógeno" en la presente invención se significa fluor, bromo, cloro, y/o yodo.

"Alquenilo" y "alquenilo C_2-C_6" significa radicales hidrocarburos rectos y ramificados que tienen 2 a 6 átomos de carbono y de uno a tres dobles enlaces que incluyen, por ejemplo, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enil y similares.

"Alquinilo" y "alquinilo C_2-C_6" significa radicales hidrocarburos rectos y ramificados que tienen 2 a 6 átomos de carbono y uno a dos simples enlaces que incluyen, por etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares.

Como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen 3 a 12 átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser monocíclico, un sistema fusionado policíclico, o un sistema de puente bi o policíclico, tal como adamantilo o biciclo[2.2.1] heptilo. Los grupos cicloalquilo también pueden ser fusionados a un grupo fenilo. Ejemplos de tales grupos cicloalquilo incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Los grupos cicloalquilos aquí son no sustituidos o, como se especificó, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos cicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo 1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono alquilamino (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6), alquenilo C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, amino alquilo C_1-C_6, mono alquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6) o di alquilamino alquilo (C_1-C_6) .

Por "arilo" se significa un grupo carbocíclico aromático que tiene un anillo simple (por ejemplo fenilo) o múltiples anillos condensados en los cuales al menos uno es aromático, (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo), que es

opcionalmente mono- o di- o tri sustituido. Los grupos arilo preferidos de la presente invención son fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, fluorenilo, tetralinilo o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a] cicloheptenilo. Los grupos arilo aquí son no sustituidos o, como se especificó, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos arilo pueden ser opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono alquilamino C_1-C_6, di alquilamino C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, amino alquilo C_1-C_6, mono alquilamino (C_1-C_6) alquilo(C_1-C_6) o di alquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6).

Por "heteroarilo" se significa al menos uno o más sistemas de anillo aromático de anillos de 5-, 6- o 7- miembros que incluyen sistemas de anillo fusionados de 9-11 átomos que contiene al menos 1 y hasta 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los grupos heteroarilo preferidos de la presente invención incluyen piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, priidazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizinilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobencisoxazinilo, bencisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobencisotiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, cromonilo, cromanonilo, piridinil-N-óxido, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo,

dihidroisoquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, pirrolil N-óxido, pirimidinil N-óxido, piridazinil N-óxido, pirazinil N-óxido, quinolinil N-óxido, indolil N-óxido, indolinil N-óxido, isoquinolil N-óxido, quinazolinil N-óxido, quinoxalinil N-óxido, eftalazinil N-óxido, imidazolil N-óxido, isoxazolil N-óxido, oxazolil N-óxido, tiazolil N-óxido, indolizinil N-óxido, indazolil N-óxido, benzotiazolil N-óxido, bencimidazolil N-óxido, pirrolil N-óxido, oxadiazolil N-óxido, tiadiazolil N-óxido, triazolil N-óxido, tetrazolil N-óxido, benzotiopiranil S-óxido, benzotiopiranil S,S-dióxido. Los grupos heteroarilo aquí son no sustituidos o, como se especificó sustituido en uno o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos heteroarilo pueden ser opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono alquilamino C_1-C_6, di alquilamino C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, amino alquilo (C_1-C_6), mono alquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6) o di alquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6).

Por "heterociclo", "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se significa uno o más sistemas de anillos carbocíclico de anillos de 4-, 5-, 6-, o 7-que incluyen sistemas de anillos fusionados de 9-11 átomos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los heterociclos preferidos de la presente invención incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S-óxido, tiomorfolinil S,S-Dióxido, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, homotiomorfolinil S,S-dióxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienil S-óxido, tetrahidrotienil S,S-dióxido y homotiomorfolinil S-óxido. Los grupos heterociclo aquí

315.
308

son no sustituidos o, como se especificó sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos heterociclo se sustituyen opcionalmente con, por ejemplo, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono alquilamino (C_1-C_6), di alquilamino (C_1-C_6), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, amino alquilo (C_1-C_6), mono alquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6), di alquilamino (C_1-C_6) alquilo (C_1-C_6) o =O.

Las estructuras se denominaron utilizando el Software de Nominación Pro IUPAC Software, versión 5.09, disponible de Advanced Chemical Development, Inc., 90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H 3V9, Canada o utilizando ChemDraw v. 6.02 o ChemDraw v. 8.03, los cuales ambos están disponibles de Cambridgesoft at 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140 (www. cambridgesoft. com).

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétrico, de tal forma que los compuestos pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos, no racémicos quirales, o diastereomeros. En estas situaciones, los enantiómeros simples, es decir, las formas óptimamente activas, se pueden obtener mediante síntesis asimétrica o mediante resolución de los racematos. La resolución de los racematos se puede lograr, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en la presencia de un agente de resolución; cromatografía utilizando, por ejemplo, columna HPLC quiral; o derivatizando la mezcla racémica con un reactivo de resolución para generar diastereomeros, separando los diastereomeros por medio de cromatografía, y removiendo el agente de solución para generar el compuesto original en forma enantioméricamente enriquecida.

Cualquiera e los anteriores procedimientos se pueden repetir para incrementar la pureza enantiomérica de un compuesto.

Las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas incluyen, pero no está limitadas a sales de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, sulfúrico, fosfórico bifosfórico, bromhídrico y nítrico, o sales de ácidos orgánicos tales como fórmico, cítrico, málico, maleico, fumárico, tartárico, succínico, acético, láctico, metonosulfónico, p-toluenosulfónico, 2-hidroxietilsulfónico, salicílico y esteárico. De forma similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Aquellos expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables. La invención también abarca prodrogas de los compuestos de fórmula I.

La invención también abarca las prodrogagas aciladas de los compuestos de fórmula I. aquellos expertos en la técnica reconocerán varias metodologías sintéticas, que se pueden emplear para preparar sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables y prodrogas aciladas de los compuestos abarcados por la fórmula I.

Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de geometría asimétrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan las configuraciones cis, trans, Z- y E-. De igual forma, todas las formas tautoméricas también se pretenden se incluyan.

La invención también abarca las prodrogas de los compuestos de fórmula I. Aquellos expertos en la técnica reconocerán varias metodologías sintéticas que se pueden emplear para preparar prodrogas farmacéuticamente aceptables no tóxicas de los compuestos abarcados por la fórmula I. Aquellos expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de solvatos farmacéuticamente aceptables no tóxicos, tales como agua, etanol, aceite mineral, aceite vegetal, y dimetilsulfóxido.

Los compuestos de fórmula I general se puede administrar oralmente, tópicamente, parenteralmente, por inhalación o rociado o rectalmente en formulaciones unitarias de dosis que contiene potadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, adyuvantes y vehículos. El término parenteral como se utiliza aquí incluye inyección percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular o intratecal o técnicas de infusión y similares. Adicionalmente, se suministra una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general I y un portador farmacéutica aceptable. Uno o más compuestos de la fórmula general I puede estar presentes en asociación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos y/o diluyentes y/o adyuvantes, y si se desea otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que contiene compuestos de la fórmula general I pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como tabletas, pastillas, píldoras, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires.

Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más

agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes preservativos con el fin de suministrar preparaciones elegantes y apetecibles. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden no ser cubiertas o ellas pueden ser recubiertas por técnicas conocidas. En algunos casos tales recubrimientos se pueden preparar por técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto suministrar una acción sostenida durante un largo periodo de tiempo. Por ejemplo, un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo se puede emplear.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuate, aceite de parafina o aceite de oliva.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como pastillas.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropil-metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrodilona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfatido de ocurrencia natural, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetileneoxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato polietileno sorbitan. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más preservativos, por ejemplo, etilo, o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes endulzantes tales como sucrosa o sacarina.

Las suspensiones aceitosas se pueden formular al suspender los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o cetil alcohol. Agentes endulzantes y agentes saborizantes se pueden agregar para suministrar preparaciones orales apetecibles. Estas composiciones se pueden preservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

320

313

Polvos dispersables y gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua suministran el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más preservativos. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados o agentes de suspensión se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo agentes endulzantes, saborizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o mezclas de estos. Agentes emulsificantes adecuados pueden ser gomas de ocurrencia natural, por ejemplo goma acacia o goma tragacanto, fosfatidos de ocurrencia natural, por ejemplo soya, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato sorbitan, y productos de condensación de los dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato polioxietileno sorbitan. Las emulsiones también pueden contener agentes endulzantes y saborizantes.

Jarabes y elíxires se pueden formular con agentes endulzantes, por ejemplo glicerol, propilen glicol, sorbitol, glucosa a sucrosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulsificante, un preservativo y agentes saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión oleaginosa o acuosa estéril inyectable. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida que utiliza aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectables estéril o suspensión en un diluyente parenteralmente

aceptable no tóxico o solvente, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables y solventes que se pueden emplear está el agua, la solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónico. Adicionalmente, aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo blando puede ser empleado incluyendo mono o di glicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como ácido oleico hallan uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la fórmula general I también se pueden administrar en la forma de supositorios, por ejemplo, para administración rectal de la droga. Estas composiciones se pueden prepara la mezclar la droga con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar la droga. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilen glicoles.

Los compuestos de la fórmula general I se pueden administrar parenteralmente en un medio estéril. La droga, dependiendo del vehículo y concentración utilizados puede ser suspendida o disuelta en el vehículo. Ventajosamente, los adyuvantes tales como anestésicos locales, preservativos y agentes amortiguantes se pueden disolver en el vehículo.

Para desórdenes de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel las formulaciones se aplican preferiblemente como un gel tópico, rociado, ungüento crema, o como un supositorio que contiene los ingredientes activos en una cantidad total de, por ejemplo, 0.075 a 30% p/p, preferiblemente 0.2 a 20% p/p y más preferiblemente 0.4 a 15% p/p. cuando se formula en un ungüento, los

ingredientes activos se pueden emplear con base de ungüento miscible en agua o parafínica.

Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en una crema con una base de crema aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico tal como propilenglicol, butano-1.3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de estos. La formulación tópica puede deseablemente incluir un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales mejoradores de penetración dérmica incluyen dimetil sulfóxido y análogos relacionados. Los compuestos de esta invención también se pueden administrar mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente, la administración tópica estará acompañada por la utilización de un parche ya sea del tipo de membrana porosa y reservorio o de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el ingrediente activo se administra continuamente desde el reservorio o microcápsulas a través de una membrana dentro del adhesivo permeable de agente activo, que esta en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, un flujo controlado y predeterminado del agente activo se administra al receptor. En el caso de las microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como la membrana. El parche transdérmico puede incluir el compuesto en un sistema solvente adecuado con un sistema adhesivo, tal como emulsión acrílica, y un parche de poliéster. La fase aceitosa de las emulsiones de esta invención se puede constituir a partir de ingredientes conocidos en una forma conocida. Mientras la fase puede comprender un emulsificador, este puede comprender una mezcla de al manos un emulsificador con una grasa o aceite o con ambos una grasa y un aceite. Preferiblemente, un emulsificador hidrofílico se incluye junto con

un emulsificador lipofílico que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir un aceite y una grasa. Ambas, el emulsificador con o sin estabilizador constituyen la llamada cera emulsificante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la llamada base de ungüento emulsificante, que forma la fase aceitosa, dispersa de las formulaciones de crema. Los emulsificadores y estabilizadores de emulsión adecuados para uso en la formulación de la invención incluyen tween 60, spam 80, alcohol cetostearilo, alcohol miristilo, monoestearato de glicerilo, y sulfato de lauril sodio, entre otros. La selección de aceites adecuados o grasas para la formulación se basa en alcanzar las propiedades cosméticas deseadas, en razón a que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites para ser usados en formulaciones de emulsión farmacéuticos es muy baja. Así la crema debe preferiblemente ser un producto no grasoso, que no manche y lavable con consistencia adecuada para evitar chorrear de los tubos u otros contenedores. Los ésteres de alquilo mono o dibásicos de cadena recta o cadena ramificada tales como di-isoadipato, estearato isocetilo, diester de propilenglicol de ácidos grasos de coco, milistato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato isopropilo, estearato butilo, palmitato 2-etilexilo o mezcla de ésteres de cadena ramificada se pueden utilizar. Estos se pueden utilizar solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, los lípidos con alto punto de fusión tales como la parafina blanca y/o la parafina líquida u otros aceites minerales se pueden utilizar.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica al ojo también incluyen gotas para ojos en donde los ingredientes activos se disuelven o suspenden en portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para los ingredientes activos. Los ingredientes activos anti inflamatorios preferiblemente están presentes en tales formulaciones en una concentración de 0.5 a 20%,

ventajosamente 0.5 a 10% y particularmente aproximadamente 1.5% p/p. Para propósitos terapéuticos, los compuestos activos de esta invención combinación se combinan ordinariamente con uno o mas adyuvantes apropiados para la ruta indicada de administración. Si se administra por vía de la boca, los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sucrosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ésteres de alquilo celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de calcio y sodio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma acacia, alginato de sodio, polivinil pirrolidona, y/o polivinil alcohol, y luego convertidas en tabletas o encapsuladas para administración conveniente. Tales cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada ya que se pueden suministrar en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa. Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en la forma de soluciones de inyección estéril isotónica acuosa o no acuosa o suspensiones. Estas soluciones y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos estériles o gránulos que tienen uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para uso en las formulaciones para administración oral. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, bencil alcohol, cloruro de sodio y/o varios amortiguadores. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica.

Niveles de dosis del orden de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo peso corporal por vías son útiles en el tratamiento de condiciones indicadas anteriormente (aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por vía). La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de

dosis sencilla variará dependiendo del huésped tratado y de la forma particular de administración. Las formas de dosis unitarias generalmente contendrán entre cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de un ingrediente activo. La dosis diaria se puede administrar en una a cuatro dosis por día. En el caso de las condiciones de piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de compuestos de esta invención al área afectada dos o cuatro veces al día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración, y rapta de excreción combinación de droga y la severidad de la enfermedad particular que experimenta terapia.

Para administración a animales no humanos, la composición también se puede agregar al alimento del animal o al agua de bebida. Puede ser conveniente formular el alimento del animal y las composiciones de agua de bebida de tal forma que el animal tome una cantidad terapéuticamente apropiada de la composición junto con su dieta. También puede ser conveniente presentar la composición como una premezcla para adición a la comida o agua de bebida.

La descripción en este documento de todos los artículos y referencias, que incluyen patentes, se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos, que no se constituyen como limitantes de la invención en el alcance o espíritu de los procedimientos específicos descritos en ellos.

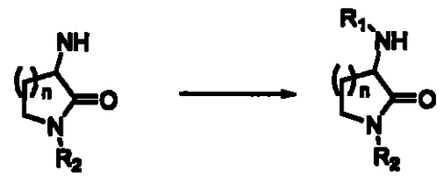
Los materiales de partida y varios intermedios se pueden obtener a partir de fuentes comerciales, preparados de compuestos disponibles comercialmente, o preparados utilizando métodos sintéticos conocidos.

Procedimientos Sintéticos Generales

Los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando los métodos bien conocidos en la técnica de síntesis orgánica. Los procedimientos representativos para preparar compuestos de la invención se destacan en los siguientes esquemas.

Los compuestos de la invención se pueden preparar por varios métodos conocidos por aquellos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de la invención, así como también todos los intermedios, se pueden sintetizar por procesos conocidos utilizando solución o técnicas de fase sólida, como se muestra adelante.

Esquema 1:



3.0 4.0

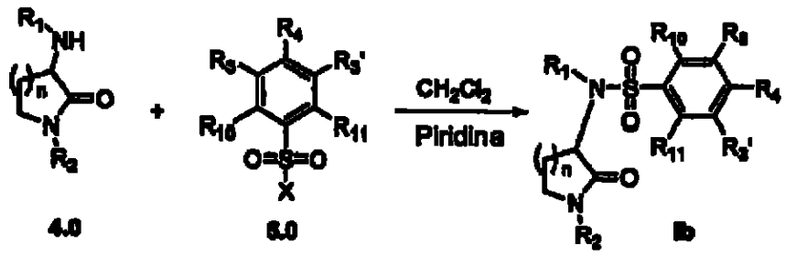
R_1, R_2, y N son como se define en la especificación.

Utilizar los métodos estándar familiares para aquellos expertos en la técnica, la amina primaria 3.0 se convierte en amina secundaria 4.0. Los

328.
320

posibles métodos incluyen, pero no están limitados a , alquilaciones reductivas que utilizan una cetona o aldehído, y un agente reductor, tal como $NACNBH_3$, $NaBH_4$, poliestireno unido a borohidruro, o H_2 y un catalizador de metal de transición, en un solvente adecuado tal como metanol.

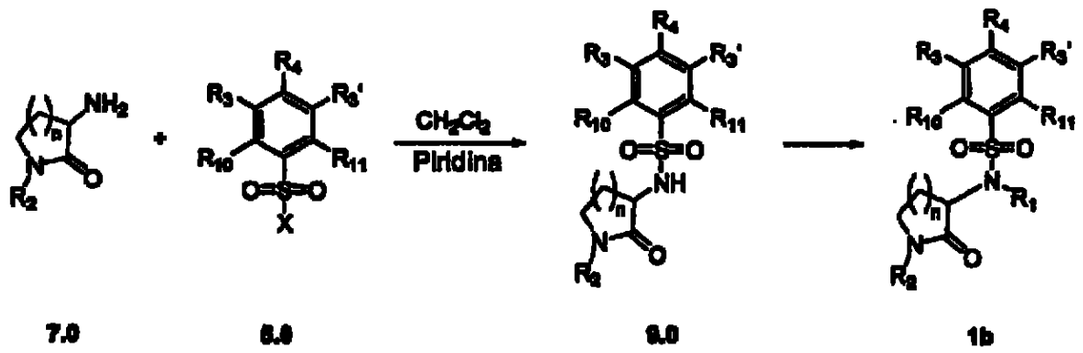
Esquema 2: compuestos de formula Ib.



Todas las variables son como se define en la especificación.

La sulfonilación de aminas secundarias 4.0 con un sulfonilaluro apropiado 5.0 en un solvente adecuado tal como diclorometano, cloroformo o tetrahidrofurano en la presencia de una base, tal como piridina, trietilamina, lutirina o diisopropiletilamina, en una temperatura reducida produce compuestos de fórmula Ib.

Esquema 3:



7.0 8.0 9.0 1b

Todas las variables son como se define en la especificación.

Un método posible para preparar los compuestos de la invención se ilustra en el esquema 3. La sulfonilación de las aminas primarias 7.0 con un sulfonilaluro apropiado 5.0 en un solvente adecuado tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, en la presencia de una base tal como diisopropiletilamina o trietilamina en una temperatura reducida genera sulfonamidas 9.0. Las sulfonamidas 9.0 se funcionalizan adicionalmente mediante el tratamiento con alquilo o arilalquilo aluro por vía de desplazamiento nucleofílico, en un solvente tal como DMF, dimetilacetamida, dioxano, tetrahidrofurano, con una base tal como carbonato de cesio, para producir compuestos de fórmula Ib. Alternativamente, las sulfonamidas 9.0 se pueden convertir en compuestos de fórmula Ib al hacer reaccionar 9.0 con un alcohol primario o secundario por vía de una reacción Mitsunobu.

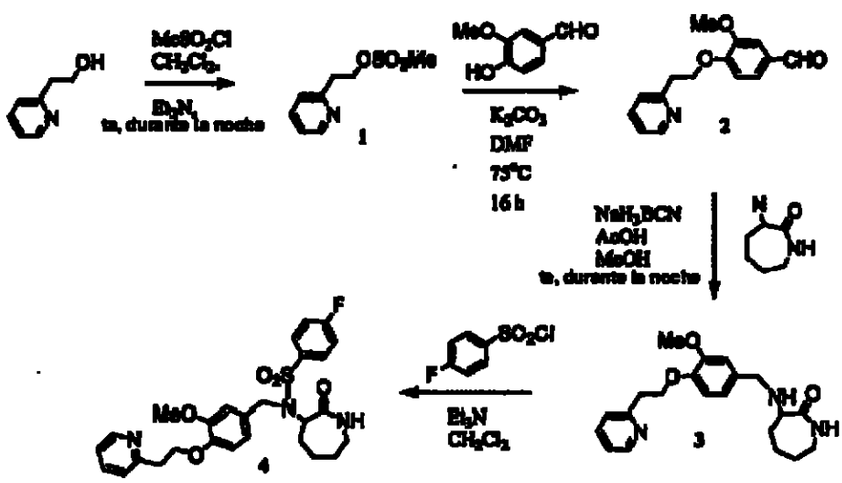
Ciertos compuestos de esta invención se preparan a partir de otros compuestos listados en esta invención por vía de transformaciones de grupo funcional bien conocidas. Tales transformaciones incluyen hidrólisis de ester, formación de amida, alquilación reductiva, con ejemplos de tales descritos en las preparaciones. Los materiales de partida se preparan por métodos conocidos y se describen en los ejemplos adelante.

330

322

Los compuestos incluidos en esta invención se ejemplifican mediante los siguientes ejemplos, que no se deben construir como limitantes del alcance de la descripción. Las estructuras análogas y las trayectorias mecánicas alternativas dentro del alcance de la invención pueden ser evidentes para aquellos expertos en la técnica.

Ejemplo 1



2-(2-metanosulfonil-etil)-piridino (1):

A una solución de 0.2 M de 2-(2-hidroxietil)piridino (4.5 mmol) en cloruro de metileno se agrega trietilamina (24 mmol), seguido por cloruro de metanosulfonilo (4.8 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte luego en agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con $NaHCO_3$ (Sat) y luego HCL 1 M aq. Los extractos acuosos acídicos se neutralizan con $NaHCO_3$ (Sat) y luego se

extraen con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se combinan, se secan ($MgSO_4$), se filtran, y se concentran para producir el producto deseado (1).

3-metoxi-4-(2-piridin-2-il-etil)-benzaldehído (2):

Se agrega vanilina (2.5 mmol) a la mezcla de K_2CO_3 (12.5 mmol) y 2-(2-metanosulfonil-etil)-piridino (1) (2.5 mmol) en DMF (0.2 m), y la mezcla de reacción resultante se calienta a 75° C durante 16 horas. Después de enfriar a aproximadamente temperatura ambiente, se agrega agua y la mezcla acuosa se extrae 5 veces con cloruro de metileno. Las capas de cloruro de metileno se combinan y concentran para producir un resíduo, que se recristaliza en dietil éter.

3-[3-metoxi-4-(2-piridin-2-il-etoxi)-bencilamino]-azepan-2-ona (3):

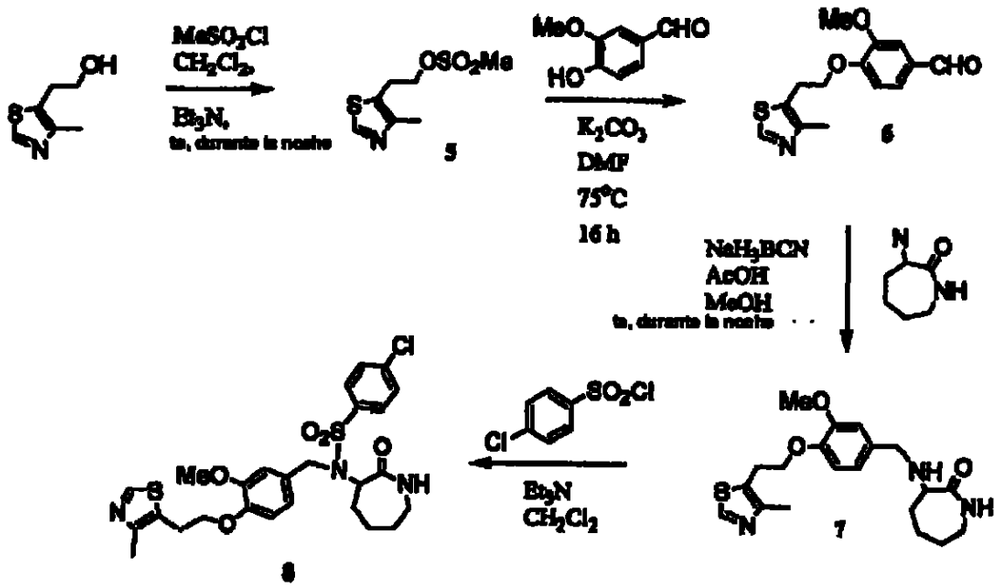
Se agrega ácido acético (1.8 mmol) a 3-metoxi-4-(2-piridin-2-il-etil)-benzaldehído (2) (0.45 mmol) y DL-α-amino-ε-caprolactam (0.45 mmol) en una cantidad mínima de metanol. La mezcla de reacción resultante se agita durante tres horas y se agrega luego MeOH (0.2 m), seguido por NaH_3BCN (0.45 mmol), que se agrega en tres porciones durante 19 horas. Se obtiene el producto (3) por purificación utilizando HPLC de fase reversa.

4-fluoro-N-[3-metoxi-4-(2-piridin-2-il-etoxi)-bencil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)-benzenosulfonamida (4):

Se agrega cloruro de 4-fluorobenzenosulfonilo (0.22 mmol) a una solución a temperatura ambiente de trietilamina (0.9 mmol) y 3-[3-metoxi-4-(2-piridin-2-il-etoxi)-bencilamino]-azepan-2- ona (3) (0.22 mmol) en cloruro de metileno (0.2 m).

Después de agitar durante 48 horas, la mezcla de reacción se concentra y el residuo resultante se purifica mediante HPLC de fase reversa, para producir el producto deseado (4).

Ejemplo 2



5-(2-metanosulfonil-etil)-4-metil-tiazol (5):

Se agrega cloruro de metanosulfonilo (5.4 mmol) a una solución de cloruro de metileno (0.2 m) de 5- (2-hdroxietil)-4-metil-tiazol (4.5 mmol) y trietilamina (23 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte en agua y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se lavan con $NaHCO_3$ (Sat, y el producto se extrae con HCL 1 M ac. Los extractos acuosos acídicos se neutralizan con $NaHCO_3$ (Sat) y luego se extraen con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan ($MgSO_4$), y se filtran. La remoción del solvente produjo el producto (5).

3-metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-benzaldehíd (6):

Se agrega vanilina (2.9 mmol) a la mezcla de K_2CO_3 (14.5 mmol) y 5-(2-metanosulfonil-etil)-4-metil-tiazol (5) (2.9 mmol) en DMF (0.2 m), y la mezcla de reacción resultante se calienta a 75°C durante 16 horas. Después de enfriar, se agrega agua y la mezcla acuosa se extrae 5 veces con cloruro de metileno. Las capas de cloruro de metileno se combinan y concentran para producir el producto (6).

3-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencilamino}-azepan-2-ona (7):

Se agrega ácido acético (9.4 mmol) a 3-metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-benzaldehído (6) (2.3 mmol) y DL-α-amino-ε-caprolactam (2.3 mmol) en una cantidad mínima de metanol y se agita durante dos horas. Se agrega luego MeOH (0.2 m), seguido por NaH_3 BCN (2.3 mmol), y la reacción se agita durante 19 horas. El producto (7) se obtiene por purificación utilizando HPLC de fase reversa.

4-cloro-N-{3-metoxi-4-{2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencil}-N-(2-oxo-azepan-3-il)-benzenosulfonamida (8):

Se agrega 4-clorobenzenosulfonilcloruro (0.26 mmol) a solución de cloruro de metileno (0.2 m) de trietilamina (1.0 mmol) y 3-{3-metoxi-4-{2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencilamino}-azepan-2-ona (7) (0.26 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El producto (8) se obtiene por purificación luego de HPLC de fase reversa.

En los siguientes ejemplos, NH^+ se refiere a la masa como determinada por LC/MS llevada a cabo en una columna Hipersil C18 TermoHipersil-Keystone BDS (50 mmx 3 mm, tamaño de partícula de 5 micrones). Se utiliza MNa^+ para identificar el producto basado en su aducto de sodio. Las condiciones de elusión para LC/MS son como sigue: Solventes: A. agua con 0.5% de TFA (v/v); B. acetonitrilo con 0.05 % TFA (v/v); Índice de flujo: 3 ml/min.

Método de gradiente

Tiempo (min)	% B Concentración
0	5
0.25	5
2.75	95
3.5	95
3.6	5
4.0	parada

En aislamiento los siguientes ejemplos, una variante de HPLC preparativo de fase reversa, que utiliza una columna Phenomenex aqua C_{18} se utiliza (60 mm x 21.2 mm, tamaño de partícula 5 micrones). Las condiciones de elusión para el HPLC son como sigue: solventes: A, agua con 0.1% de TFA (v/v); B. acetonitrilo con 0.1% TFA (v/v); Indice de flujo:25 ml/min.

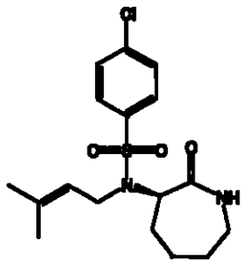
325

327

Método de gradiente

Tiempo (min)	% B Concentración
0	5
0.75	5
9.5	100
10.5	100
11.5	5
12.0	parada

Ejemplo 3



Etapa 1

Se agrega cloruro de 4-clorobenzenosulfonilo (7.08g; 30.54 mmol) a una solución de clorhidrato de D-α-amino-ε-caprolactam (5.0 g; 30.49 mmol) y trietilamina (15 ml; 244 mmol) en CH_2Cl_2 y se le permite agitarse durante 4 horas a 0 ° C. Se desarrolla un trabajo acuoso, se particiona CH_2Cl_2 y agua, seguido por CH_2Cl_2 y HCl 3N. La capa orgánica se seca con $MgSO_4$, se filtra y se concentra. La muestra se disuelve luego en metanol caliente (100 ml), seguido por la adición de

agua (20 ml) y se le permite cristalizar en un refrigerador durante 48 horas. La solución se filtra luego y se seca, se aísla el producto deseado (5.42 g).

Etapa 2

La sulfonamida nuevamente formada a partir de la etapa 1 (60 mg, 0.2 mmol) se disuelve en DMF (1 ml) y se agrega a una mezcla de 4-bromo-2-metil-2-buteno (30 mg; 0.2 mmol) y carbonato de cesio (130 mg; 0.4 mmol). La solución se sonica y se agita durante 39 horas a 50° C. La mezcla de reacción cruda se aplica luego sobre un HPLC preparativo de fase reversa Varían para aislar el producto deseado.

Ejmplo 4

Síntesis de D-Boc–α-amino-ε-caprolactam

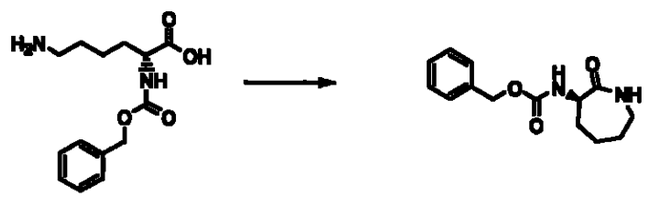
En frasco de fondo redondo de 1L bajo una atmósfera de nitrógeno se coloca 20 g (80 mmol) de N-α-Boc-D-lisina con 300 ml de DMF y una barra de agitación magnética. Se agrega 36 g de BOP a la suspensión a temperatura ambiente. La reacción se agita durante 15 minutos hasta que se aclara. Luego se agrega 36 g de $NaSO_3$ y 100 ml de DMF. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se concentra bajo vacío. La mezcla concentrada se diluye con agua y solución acuosa de $NaSO_3$ (1:1) y se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, solución acuosa de $NaSO_3$ saturada, solución acuosa de NaCl saturada, secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada para producir un residuo. El residuo se tritura con éter (20 ml) y se filtra. Se lava el precipitado con hexános para dejar otro cultivo en el filtrado. Un

cultivo final se obtiene al concentrar el segundo filtrado y tratamiento con hexános. Combinar todos los cultivos produce el producto ciclizado deseado. MS: 229 (M+H).

Procedimiento para síntesis de HCL D-α-amino-ε-caprolactam

Se mezcla D-Boc-α-amino-ε-caprolactam (12 g, 52 mmol) con 130 ml de dioxano para formar una solución nubosa. Se agrega 30 ml de HCl 4N en dioxano y se nota la evolución del gas. Después de 2 horas, el HPLC-MS muestra la reacción incompleta. Se agrega metanol (20 ml) y un adicional de 20 ml de HCl 4N en solución de dioxano y se agitan en forma continua durante la noche. El sólido resultante se filtra y se seca en un horno al vacío para producir 8.85 g del producto deseado. El análisis HPLC quiral no muestra racemización. MS: 129 (M+H).

Ejemplo 5



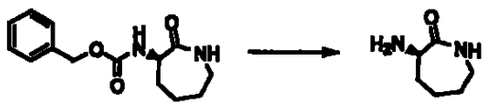
Etapa 1

D-Z-α-amino-ε-caprolactam.

Una mezcla de 5.0 gramos de N-α-Z-D-lisina, 4.4 gramos de HOBt, 5.5 ml de N-metilmorfolino, 200 ml de diclorometano y 200 ml de dimetilformamida se tratan con 3.8 gramos de EDC. Después de 18 horas la mezcla se particiona entre

329
330

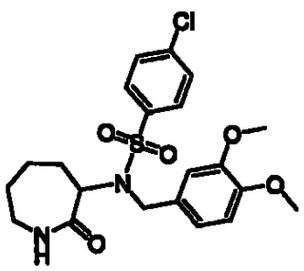
acetato de etilo y agua destilada. (La mezcla de dos fases para remover algún material insoluble antes de separar las fases). La fase acuosa se lava con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados se lavan con carbonato de potasio acuoso, bisulfato de sodio acuoso, y finalmente con solución salina. La solución se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra para producir 3.2 gramos de un sólido blanco, que tiene M/Z =285.1.



D-α-amino-ε-caprolactama. Todos los compuestos del producto de la Etapa 1 se disuelven en 65 ml de metanol y se tratan con 100 mg de 10% de paladio sobre carbono. La mezcla se agita durante 36 horas bajo 30 psi de hidrógeno, y luego se filtra. El análisis espectral de masa muestra m/z = 129.

D-α-amino-δ-valerlactama y D-α-amino-γ-butir-lactama se elaboran mediante el mismo procedimiento de N-α-Z-D-ornitino y ácido N-α-Z-D-diamino butírico respectivamente.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente de acuerdo con los métodos y procedimientos descritos anteriormente. Los datos de espectro de masa en las siguientes tablas se derivan experimentalmente y no se calculan.

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
1	4-Cloro-N-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	439.1	
2	 4-cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		475.1
3	éster de 4-[[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-metil]-2-metoxi-fenilo de Ácido 4-Cloro-bencenosulfónico	613.8	
4	4-Cloro-4-Cloro-N-(4-Clorobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	427.0	
5	4-Butil-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		497 2
6	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-metoxi-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		471.1
7	(3,4-dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amida de ácido 7-Cloro-benzo [1,2,5] oxadiazol-4-sulfónico		517.0
8	3-amida 1[(3,4-dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amida de ácido 4-Cloro-benceno-1,3-disulfónico 3-amida 1[(3,4-dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amida		554.1

340

332

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
9	4-Ciano-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		466.1
10	4-Bromo-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		519.0
11	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-4-fenoxi-bencenosulfonamida		533 2
12	(3,4-dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amida de ácido 1-Oxa-2,3-diaza-ciclopenta [a] naftaleno-5-sulfónico		533.2
13	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-3-metil-N-(2- oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		455.1
14	4-terc-Butil-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		497.1
15	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-yodo-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		567.1
16	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-isocianato-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		460.1
17	3-Bromo-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		520 0
18	(3,4-dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amida de ácido Naftaleno-2-sulfónico		491.1
19	3-Cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-fluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		493.0
20	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-3-fluoro-4-metil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		473.0

341

333

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
21	3,4-DiCloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		509 0
22	3-Cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		475 1
23	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		441.1
24	3,5-DiCloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N- (2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		510.1
25	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-3,4-dimetoxi-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		501.2
26	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-metil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		455.1
27	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-metanosulfonil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		519.2
28	metil éster de ácido 3-{4-[(3,4-Dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-sulfamoil]-fenil}-propiónico		527.1
29	N-{4-[(3,4-Dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-sulfamoil]-fenil}-acetamida		498.1
30	3-Cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-metil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		489.0
31	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida		525.1
32	4-Acetil-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		483 1
33	N-{2-Cloro-4-[(3,4-dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-		532.1

342
334

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
	3-il)-sulfamoil]-fenil)-acetamida		
34	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida		509.1
35	(3,4-dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il) amida de ácido 2-(2,2,2-Trifluoro-Acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolino-7-sulfónico		592.2
36	3-Ciano-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		466.1
37	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-fluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		459 1
38	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-3,4-difluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		477.0
39	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-(1,1-dimetil-propil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		511.2
40	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-isopropoxi-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		499 1
41	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-4-propil-bencenosulfonamida		483.2
42	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-oxazol-5-il-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		486.2
43	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-4-pirazol-1-il-bencenosulfonamida		507.1
44	4-Bromo-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		538.1
45	4-Cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2,5-difluoro-N-(2-		511.0

345

335

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
	oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		
46	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-3,5-difluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		477.1
47	(3,4-dimetoxi- bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amida de ácido Bifenil-4-sulfónico		517.1
48	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-2,3,4-trifluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		495 1
49	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-2,4,5-trifluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		495 1
50	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		531.0
51	N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-isopropil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		483.2
52	4-Cloro-N-ciclopropilmetil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		380
53	N-But-2-enil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	358	
54	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-pentil-bencenosulfonamida	374.1	
55	4-Cloro-N-(2-etil-Butil)-N-(2-oxo- azepan-3-il)-bencenosulfonamida	388.1	
56	4-Cloro-N-hexil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	388.1	
57	4-Cloro-N-(3-metilsulfanil-propil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	392	

344

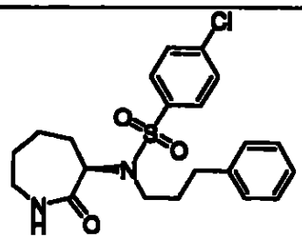
336

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
58	4-Cloro-N-heptil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	402.1	
59	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-fenil-alil)-bencenosulfonamida		442
60	4-Cloro-N-nonil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	430.2	
61	metil éster de ácido 6-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-hexanoico	432.2	
62	4-Cloro-N-(2-metil-3-fenil-alil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		457
63	N-(2-Benciloxi-etil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	438.1	
64	N-(2-Bromo-3-fenil-alil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	498.9	
65	etil éster de ácido 4-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo- azepan-3-il)-amino]-3-metil-but-2-enoico	430.1	
66	4-Cloro-N-(2-etil-alil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	372	
67	4-Cloro-N-(2,2-dimetil-propil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	374.1	
68	4-Cloro-N-isoButil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	359.8	
69	metil (2-{[(4-Clorofenil)sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}etil)carbamato		427.1
70	N-Butil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-	360	

345
337

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
	bencenosulfonamida		
71	4-Cloro-N-(3-metil-but-2-enil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		394 1
72	4-Cloro-N-(3-metil-Butil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	374.1	
73	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-fenetil-bencenosulfonamida	408	
74	N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-ilAbencenosulfonamida	437.0	
75	4-Cloro-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida		463.1
76	4-Cloro-N-(3,4-dimetilbencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	421.0	
77	4-Cloro-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida		473.0
78	4-Cloro-N-(4-metoxibencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida		445.1
79	4-Cloro-N-naftalen-2-ilmetil-N-(2-444 oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	444	
80	4-Cloro-N-(3-yodo-bencil)-N-(2-oxo- azepan-3-il)-bencenosulfonamida	520.1	
81	4-Cloro-N-(ciclohexilmetil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	399.8	
82	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(4-fenoxiButil) bencenosulfonamida	451.8	

346
338

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
83	N-[4-(Benciloxi) Butil]-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	465.8	
84	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(3-fenilpropil) bencenosulfonamida	421.1	
85	4-Cloro-N-[(2E)-2-metil-3-fenilprop-2- en-1-il]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida		455.1
86	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[(2E)-3-fenilprop-2-en-l-il] bencenosulfonamida		441.1
87	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	303.0	
88	 4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(3- fenilpropil) bencenosulfonamida	421.8	
89	N-[3-(Benciloxi) propil]-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	451.9	
90	N-sec-Butil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	360	
91	terc-Butilo de ((lS)-1-bencil-2-{[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} etil) carbamato		559.1
92	ter-Butilo de ((1S)-2-([(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino}-1-metiletil) carbamato		483.2
93	Éster terc-Butilo de ácido {2-[(4-Cloro-		469.1

347

339

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
	bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-etil}-carbámico		
94	4-Cloro-N-(2,2-difenil-etil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		506
95	N-[3-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-propil]-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	491.9	
96	4-Cloro-N-(2-metil-4-fenil-pentil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	463.8	
97	4-Cloro-N-[3-(4-metoxi-fenil)-alil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		472
98	4-Cloro-N-(3-metilbut-2-en-1-il)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida		393.8
99	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-prop-2-in-1-ilbencenosulfonamida	341.8	
100	4-Cloro-N-isobutil-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	359.8	
101	4-Cloro-N-[2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) etil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3- il] bencenosulfonamida	476.9	
102	4-Cloro-N-(8-hidroxioctil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	431.9	
103	4-Cloro-N-[3-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) propil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	490.9	
104	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(tetrahidro-	401.8	

348
340

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
	2H-piran-2-ilmetil) bencenosulfonamida		
105	4-Cloro-N-decil-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-bencenosulfonamida	443.9	
106	4-Cloro-N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	389.6	
107	N2-[(4-Clorofenil) sulfonil]-N2-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] glicinamida	360.7	
108	4-Cloro-N-[4-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) Butil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3- il] bencenosulfonamida	504.9	
109	4-Cloro-N-(6-metilheptil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	415.9	
110	N-Butil-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-bencenosulfonamida	359.8	
111	4-Cloro-N-[3-(4-metoxifenil) propil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	451.9	
112	etil 6-{[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} hexanoato	445.8	
113	4-Cloro-N-[3-metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)-benceno sulfonamida	565.6	
114	4-Fluoro-N-[3-metoxi-4-(2-piridin-2-il-etoxi)-bencil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)- bencenosulfonamida	528.6	
115	N-[3-Metoxi-4-(2-piridin-2-il-etoxi)-bencil]-4-metil-N-(2-oxo-azepan-3-il)- bencenosulfonamida	524.6	

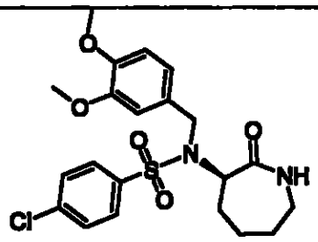
349
341

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
116	3,4-Difluoro-N-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencil}-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	566.6	
117	N-{3-Metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencil}-N-(2-oxo-azepan-3-il)-4- trifluorometil-bencenosulfonamida	598.6	
118	3-Fluoro-N-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencil}-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	548.6	
119	4-Fluoro-N-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencil}-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	548.5	
120	4-Cloro-N-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il) etoxi] bencil}-N-[(3R)-2- oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	565.6	
121	N-Bencil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)- 415 2 121 bencenosulfonamida		415.2
122	4-Cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		475.1
123	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(3-fenilpropil) bencenosulfonamida	393	
124	4-Cloro-N-[(2E)-2-metil-3-fenilprop-2- en-1-il]-N-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il] bencenosulfonamida		428
125	4-Cloro-N-dodecil-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	471 9	
126	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(2-feniletil)	407.8	

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
	bencenosulfonamida		
127	etil 5-{[(4-Clorofenil) sulfonil (3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} pentanoato	431.8	
128	4-Cloro-N-(4-metilpentil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	387.8	
129	4-Cloro-N-(2-metoxietil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	361.8	
130	etil 4-{[(4-Clorofenil) sulfonil (3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} butanoato	417.8	
131	4-Cloro-N-(6,7-dihidroxi-3,7- dimetiloctil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	475.6	
132	4-Cloro-N-((S)-3,7-dimetiloct-6-enil)-N-((R)-2-oxoazepan-3-il) bencenosulfonamida	441 8	
133	N-but-3-en-1-il-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	357.7	
134	Ácido (R)-3-(4-Cloro-N-(2-oxoazepan-3- il) fenilsulfonamido) propanoico	375.8	
135	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N- [(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il] bencenosulfonamida		530.1
136	N-bencil-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida		415.2

351

343

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
137	 4-Cloro-N-(3,4-dimetoxibencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida		475.1
138	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida	422.2	
139	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il]-N- (3-fenilpropil) bencenosulfonamida	428	
140	4-Cloro-N-[(2E)-2-metil-3-fenilprop-2- en-1-il]-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il] bencenosulfonamida	416	
141	4-Cloro-N-(3,4-dimetoxibencil)-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il] bencenosulfonamida		428
142	N-(4-bromobencil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il] bencenosulfonamida		432
143	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il]-N-[(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il] bencenosulfonamida		462
144	4-Cloro-N-(4-metoxibencil)-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il] bencenosulfonamida	459	
145	4-Cloro-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-[3R)-2-oxopiperidin-3-il] bencenosulfonamida	408	
146	4-Cloro-N-(2,4-difluorobencil)-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il] bencenosulfonamida		442 4
147	4-Cloro-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-3R)-2-		436

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
	oxopirrolidin-3-il] bencenosulfonamida		
148	4-Cloro-N-(2,4-difluorobencil)-N-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il] bencenosulfonamida	401	
149	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il] bencenosulfonamida		414
150	4-Cloro-N-(4-metoxibencil)-N-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il] bencenosulfonamida		418
151	4-Cloro-N-(3,4-dimetoxibencil)-N-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il] bencenosulfonamida		448
152	N-(4-bromobencil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-xopirrolidin-3-il] bencenosulfonamida	444	
153	4-Cloro-N-(3,4-dicloro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	462.8	
154	4-Cloro-N-(6-metoxi-naftalen-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		496.1
155	4-Cloro-N-(2-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	423.7	
156	4-Cloro-N-(3-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	423.8	
157	4-Cloro-N-(4-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	423.5	
158	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida	461.8	
159	4-Cloro-N-(4-isopropoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	451.3	

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
160	N-(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	478.4	
161	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida	395	
162	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-piridin-2-ilmetil-bencenosulfonamida	394.8	
163	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(4-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida	461.8	
164	4-Cloro-N-(5,7-dimetil-4-oxo-4H-cromen-3-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	490.2	
165	4-Cloro-N-(4-Cloro-6-fluoro-2H-cromen-3-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		521.9
166	4-Cloro-N-[5-(2,4-difluoro-fenil)-furan-2-ilmetil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)- bencenosulfonamida		516.9
167	4-Cloro-N-(5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	446.7	
168	4-Cloro-N-[5-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		569.8
169	N-(3-Benciloxi-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	499.8	
170	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-fenoxi-bencil)-bencenosulfonamida	485.8	
171	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(4-fenoxi-bencil)-bencenosulfonamida		508.1

354

346

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
172	metil éster de ácido 4-[[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-metil]-benzoico	451.8	
173	N-(4-Bromo-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	472.7	
174	4-Cloro-N-(3,5-diCloro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	463	
175	N-[4-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-bencil]-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	532.7	
176	4-Cloro-N-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		419
177	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida	462.1	
178	4-Cloro-N-(2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-6-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		474
179	4-Cloro-N-(2-metoxi-naftalen-1-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		496
180	4-Cloro-N-(4-isobutil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	449.7	
181	4-Cloro-N-(2,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		476.2
182	N-(4-[[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-metil]-fenil)-acetamida		472.7
183	4-Cloro-N-(3-Cloro-4-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		480
184	N-[4-[Bis-(2-Cloro-etil)-amino]-bencil]-4-Cloro-N-	534.1	

355-
347

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
	(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		
185	metil éster de ácido 3-[[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-metil]-benzoico	451.7	
186	4-Cloro-N-(2-morfolin-4-il-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	478.9	
187	4-Cloro-N-(4,6-dicloro-2H-cromen-3-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		538.9
188	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-tiofen-2-ilmetil-bencenosulfonamida	399.6	
189	4-Cloro-N-(2,6-dicloro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	463.7	
190	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-tiofen-3-ilmetil-bencenosulfonamida	399.7	
191	N-(3-Bromo-4-fluoro-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	490.8	
192	N-(5-Bromo-2-fluoro-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	490 7	
193	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-tiazol-2-ilmetil-bencenosulfonamida	401	
194	4-Cloro-N-(2'-metil-bifenil-4-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	483.8	
195	4-Cloro-N-(4-yodo-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	519.7	
196	N-(3-Bromo-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	472.7	

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
197	4-Cloro-N-(2,6-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	453.5	
198	4-Cloro-N-(2,3-diCloro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	463.1	
199	N-Bifenil-4-ilmetil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	470.5	
200	N-(4-terc-Butil-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	449.7	
201	N-(4-Benciloxi-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		522.3
202	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-[1,2,3] tiadiazol-4-ilmetil- bencenosulfonamida	402	
203	4-Cloro-N-(l-metil-1H-indol-3-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		469
204	N-(1-Bencil-1H-indol-3-ilmetil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)- bencenosulfonamida		544.9
205	4-Cloro-N-(2-metil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	407.8	
206	N-(1-Bencenosulfonil-1H-pirrol-2-ilmetil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		545.1
207	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(1-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-bencenosulfonamida	460.8	
208	4-Cloro-N-(5-etil-furan-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		433.9
209	4-Cloro-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-(2-	411.8	

357 · 349

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
	oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		
210	4-Cloro-N-(4,5-dimetil-furan-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		433.8
211	4-Cloro-N-(5-ciano-6-metilsulfanil-piridin-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)- bencenosulfonamida	465.8	
212	4-Cloro-N-(4-metil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	407 9	
213	metil éster de ácido 5-[[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-metil]-1-metil-1H-pirrole-2-carboxílico		475.9
214	N-(2-Bromo-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	472.8	
215	4-Cloro-N-(3-metil-benzo [b] tiofen-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)- bencenosulfonamida	463.3	
216	4-Cloro-N-(3-metil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	407.8	
217	4-Cloro-N-(2,4-difluorobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	429 8	
218	N-(bifenil-2-ilmetil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	469.7	
219	4-Cloro-N-(3-yodobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	519.8	
220	4-Cloro-N-[3-(4-fluorofenoxi) bencil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	503.8	
221	4-Cloro-N-(3,5-difluorobencil)-N-[(3R)-2-	429.8	

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
	oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida		
222	4-Cloro-N-(3,5-dimetoxibencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	453.7	
223	4-Cloro-N-(2-cianobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida		440.9
224	4-Cloro-N-(3,4-difluorobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	429.9	
225	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-{2-[(fenilsulfonil) metil] bencil} bencenosulfonamida	547.7	
226	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[4-(trifluorometoxi) bencil] bencenosulfonamida	477.7	
227	4-Cloro-N-(2-naftilmetil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	443 7	
228	N-Bifenil-2-ilmetil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	469.7	
229	4-Cloro-N-(3-Clorobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	427.8	
230	4-Cloro-N-(3-cianobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	418.8	
231	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[3-(trifluorometoxi) bencil] bencenosulfonamida	477.8	
232	4-Cloro-N-(4-fluorobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	411.7	
233	4-Cloro-N-(2-Clorobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	427.8	

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
234	4-Cloro-N-[(2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida		462
235	4-Cloro-N-furan-2-ilmetil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	384.1	
236	4-Cloro-N-furan-3-ilmetil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	384	
237	4-Cloro-N-(4-ciano-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	419.1	
238	4-Cloro-N-(3,4-dimetil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	422.1	
239	4-Cloro-N-(2,5-dimetil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	422.1	
240	4-Cloro-N-(1-dimetilamino-1H-pirrol-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)- bencenosulfonamida		448.1
241	4-Cloro-N-(4-Cloro-l-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	432	
242	N-Benzofuran-2-ilmetil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	435.2	
243	4-Cloro-N-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	434	
244	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(2,4,5-trimetil-bencil)-bencenosulfonamida		457.1
245	4-Cloro-N-(4-isopropil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		457.9
246	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(2,4,6-trimetil-		458.2

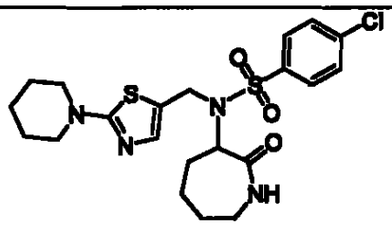
360.

352

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
	bencil)-bencenosulfonamida		
247	4-Cloro-N-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		459.1
248	4-Cloro-N-(4-dimetilamino-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	437.1	
249	N-Benzo [1, 3] dioxol-5-ilmetil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		460.1
250	4-Cloro-N-(4-etoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		460.1
251	4-Cloro-N-(2-etoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		460.1
252	4-Cloro-N-(4-metoxi-2-metil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		460
253	4-Cloro-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		464.1
254	4-Cloro-N-naftalen-1-ilmetil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	444.1	
255	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-quinolin-2-ilmetil-bencenosulfonamida	445.1	
256	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-quinolin-3-ilmetil-bencenosulfonamida	445.1	
257	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(4-oxo-4H-cromen-3-ilmetil)-bencenosulfonamida	462	
258	N-(4-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	478.9	

361

353

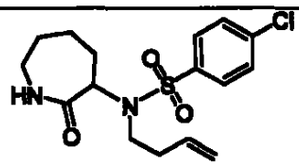
Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
259	 4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(2-piperidin-1-il-tiazol-5-ilmetil)-bencenosulfonamida	484.1	
260	4-Cloro-N-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	488.1	
261	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-fenoxi-tiofen-2-ilmetil)-bencenosulfonamida		514
262	4-Cloro-N-(5-Cloro-3-metil-l-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	508.1	
263	4-Cloro-N-(3,5-di-terc-Butil-4-hidroxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		544.2
264	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-3-ilmetil]-bencenosulfonamida		609
265	4-Cloro-N-(3,5-dibromo-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	552	
266	4-Cloro-N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	454.2	
267	4-Cloro-N-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	479.9	
268	4-Cloro-N-(6-Cloro-imidazo [2,1-b] tiazol-5-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	474	
269	4-Cloro-N-(4-metilsulfanil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		462

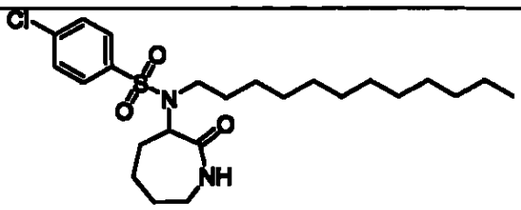
Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
270	4-Cloro-N-(2,3-difluoro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	430.1	
270	4-Cloro-N-(5-etil-tiofen-2-ilmetil)-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		450.1
271	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-vinil-bencil)-bencenosulfonamida	420.1	
272	4-Cloro-N-(2-fluoro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	412.1	
273	4-Cloro-N-(3-metilbutil)-N-[(3R)-2- oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	373.8	
274	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(3-fenoxipropil) bencenosulfonamida	437.8	
275	metil 4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzoato	451.8	
276	N-(2-bromobencil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	472.7	
277	N-(4-bromobencil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	472 7	
278	metil 3-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzoato	451.8	
279	4-Cloro-N-(2-metilbencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	407.8	
280	4-Cloro-N-(4-fluoro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	412.1	
281	4-Cloro-N-(3-ciano-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-	419.1	

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
	bencenosulfonamida		
282	4-Cloro-N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	428	
283	4-Cloro-N-(3-Cloro-bencil)-N-(2-oxo- azepan-3-il)-bencenosulfonamida	428	
284	4-Cloro-N-(4-Cloro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	428.1	
285	4-Cloro-N-(3,4-difluoro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	430.1	
286	4-Cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	430.2	
287	4-Cloro-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida	428	
288	4-Cloro-N-(2-metil-3-fenil-alil)-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-bencenosulfonamida	416	
289	4-Cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-bencenosulfonamida		428
290	N-(4-Bromo-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-bencenosulfonamida		432
291	4-Cloro-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-N-(3-fenil-alil)-bencenosulfonamida		462
292	4-Cloro-N-(4-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-bencenosulfonamida	459	
293	4-Cloro-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-bencenosulfonamida	408	

364
356

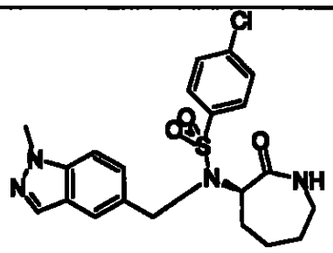
Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
294	4-Cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-bencenosulfonamida		442
295	4-Cloro-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonamida		436
296	4-Cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonamida	401	
297	4-Cloro-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-N-(3-fenil-alil)-bencenosulfonamida		414
298	4-Cloro-N-(4-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonamida		418
299	4-Cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonamida		448
300	N-(4-Bromo-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonamida	444	
301	4-Cloro-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida	393	
302	4-Cloro-N-(2-metil-3-fenil-alil)-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonamida		428
303	N-(3-Benciloxi-propil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	451.9	
304	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-bencenosulfonamida	477.7	
305	4-Cloro-N-(3,5-difluoro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	429.8	
306	4-Cloro-N-[3-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-N-(2-oxo-	503.8	

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
	azepan-3-il)-bencenosulfonamida		
307	4-Cloro-N-(8-hidroxi-octil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	431.9	
308	4-Cloro-N-(6-metil-heptil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	415.9	
309	4-Cloro-N-(4-metil-pentil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	387.8	
310	4-Cloro-N-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-Butil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)- bencenosulfonamida	504.9	
311	 N-But-3-enil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	357.7	
312	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-prop-2-inil-bencenosulfonamida	341.8	
313	4-Cloro-N-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro- isoindol-2-il)-propil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	490.9	
314	4-Cloro-N-(3,5-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	453.7	
315	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-fenoxi-propil)-bencenosulfonamida	437.8	
316	4-Cloro-N-(6,7-dihidroxi-3,7-dimetil-octil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	475.6	
317	etil éster de ácido 6-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-hexanoico	445.8	

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
318	 4-Cloro-N-dodecil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	471.9	
319	etil éster ácido de 4-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-butírico	417.8	
320	4-Cloro-N-[1,3] dioxolan-2-ilmetil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	389.6	
321	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-trifluorometoxi-bencil)-bencenosulfonamida	477.8	
322	N-(2-Bencenosulfonilmetil-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	547.7	
323	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)- bencenosulfonamida	401.8	
324	4-Cloro-N-(2-metoxi-etil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	361.8	
325	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(4-fenoxi-Butil)-bencenosulfonamida	451.8	
326	N-(4-Benciloxi-Butil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	465.8	
327	4-Cloro-N-[3-metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencil]-N-(2-oxo- azepan-3-il)-bencenosulfonamida	565.6	
328	etil éster de ácido 5-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-	431.8	

Ej. No.	Nombre	M+H	M+Na
	oxo-azepan-3-il)-amino]-pentanoico		
329	4-Cloro-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	476.9	
330	4-Cloro-N-(3,7-dimetil-oct-6-enil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	441.8	
331	4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienil)-bencenosulfonamida		530.1
332	4-Cloro-N-decil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida	443.9	
333	4-Cloro-N-(3, 7-dimetil-octa-2,6-dienil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		462
334	metil éster de ácido {2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-etil}-carbámico		427.1
335	terc-Butil éster de ácido {2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-1-metil-etil}-carbámico		483.2
336	4-Cloro-N-(2-ciano-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida		440.9
337	Ácido 3-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-propiónico	375.8	
338	2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo- azepan-3-il)-amino]-acetamida	360.7	

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente de acuerdo con los métodos y procedimientos descritos anteriormente.

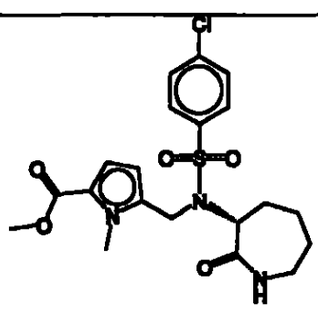
339	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il) metil] bencenosulfonamida
340	4-Cloro-N-[(1,2-dimetil-1H-benzimidazol-6-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida
341	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[(3-oxo-1,3-dihidro-2,1-benzisoxazol-6-il) metil] bencenosulfonamida
342	4-Cloro-N-[(2,3-dimetil-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida
343	 4-Cloro-N-[(1-metil-1H-indazol-5-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida
344	4-Cloro-N-(furo [3,2-b] piridin-5-ilmetil)-N-[(3R)-2- oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida
345	N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida
346	4-Cloro-N-[(3,3-dimetil-3H-indazol-6-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida
347	4-Cloro-N-[(1,3-dimetil-1H-pirazolo [3,4-c] piridin-5-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida
348	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(quinoxalin-6-ilmetil) bencenosulfonamida
349	4-Cloro-N-[(3-oxido-1,4-dihidro-2,3,1,4- benzoxatiadiazin-6-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida

350	4-Cloro-N-[(1-etoxi-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida
351	4-Cloro-N-[(1,3-dimetil-1H-pirazolo [3,4-b] piridin-5-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida
352	4-Cloro-N-(isoquinolin-7-ilmetil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida
353	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(quinolin-6-ilmetil) bencenosulfonamida
354	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(quinolin-7-ilmetil) bencenosulfonamida
355	4-Cloro-N-(isoquinolin-6-ilmetil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente de acuerdo con los métodos y procedimientos descritos anteriormente.

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
356	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il) metil] bencenosulfonamida	460	-
357	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[(2-piperidin-1-il-1,3-tiazol-5-il) metil] bencenosulfonamida	483	-
358	4-Cloro-N-[(6-metoxipiridin-3- il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	424	-
359	N-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]bencenosulfonamida	473.9	-

370
362

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
360	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[(2E)-3-piridin-3-ilprop-2-en-1-il] bencenosulfonamida	420	-
361	4-Cloro-N-[(1-metil-1H-indol-2-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	468
362	4-Cloro-N-[(5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	444.9	-
363	4-Cloro-N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	410.9	-
364	4-Cloro-N-[(6-Cloropiridin-3-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	427.9	-
365	4-Cloro-N-[(3-metil-1-benzothien-2-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	484.9
366	4-Cloro-N-[[5-ciano-6-(metiltio) piridin-2-il]metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	464.9	-
367	N-[(6-bromopiridin-3-il) metil]-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	473.9	-
368	4-Cloro-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	396.9	-
369	 metil 5-({[(4- Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-	-	475.9

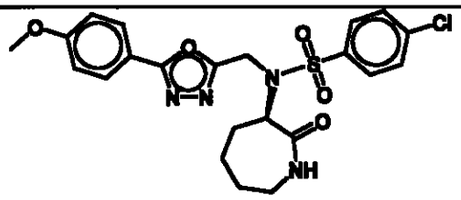
Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	oxoazepan-3-il] amino} metil)-1-metil-1H-pirrole-2-carboxilato		
370	4-Cloro-N-[(l-metil-1H-pirrol-2-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	417.9
371	4-Cloro-N-[(6-metilpiridin-2-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	407.9	-
372	N-[(l-bencil-1H-indol-3-il) metil]-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	544
373	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil) bencenosulfonamida	399.9	-
374	4-Cloro-N-[(5-metil-2-furil) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	418.9
375	4-Cloro-N-[(5-metil-2-tienil) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	434.9
376	4-Cloro-N-[(2-metil-1H-imidazol-4-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	397	-
377	4-Cloro-N-{[5-(metiltio)-2-tienil] metil}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	466.9
378	4-Cloro-N-[(5-Cloro-2-furil) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	438.9
379	N-[(5-bromo-2-furil) metil]-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	484.8
380	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il) metil] bencenosulfonamida	477	-

372

364

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
381	4-Cloro-N-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	479	-
382	4-Cloro-N-[(1-metil-1H-indol-3-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	468
383	4-Cloro-N-[(2-etil-1H-imidazol-5-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	411	-
384	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[(2-fenil-1H-imidazol-5-il) metil] bencenosulfonamida	459	-
385	N-[(2-Butil-1H-imidazol-4-il)metil]-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	439	-
386	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-{[6-(trifluorometil) piridin-3-il] metil} bencenosulfonamida	462	-
387	4-Cloro-N-(1H-imidazol-5-ilmetil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	383	-
388	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(1,2,3-tiadiazol-4-ilmetil) bencenosulfonamida	400.9	-
389	4-Cloro-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	383	-
390	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(1,3-tiazol-5-ilmetil) bencenosulfonamida	399.9	-
391	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(1H-pirrol-2-ilmetil) bencenosulfonamida	-	403.9
392	4-Cloro-N-[(2-Cloro-1,3-tiazol-5-il) metil]-N-[(3R)-2-	433.9	-

373
365

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida		
393	4-Cloro-N-[[2-(dietilamino)-1,3-tiazol-5-il] metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	471	-
394	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(quinolin-3-ilmetil) bencenosulfonamida	444	-
395	4-Cloro-N-[(5-Cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	435	-
396	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[4-(lH-1,2,4-triazol-1-il) bencil] bencenosulfonamida	460	-
397	 4-Cloro-N-[[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il] metil}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	491	-
398	4-Cloro-N-[2-fluoro-5-(trifluorometil) bencil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	479	-
399	4-Cloro-N-[[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il] metil}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	480	-
400	4-Cloro-N-({4-metil-2-[4-(trifluorometil) fenil-1,3-tiazol-5-il} metil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	558	-
401	4-Cloro-N-({5-[2-(metiltio) piridin-3-il]-1,2,4-	508	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	oxadiazol-3-il} metil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida		
402	4-Cloro-N-(3-fluoro-4-metilbencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	425	-
403	4-Cloro-N-[(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	448	-
404	4-Cloro-N-[(5-metilisoxazol-3-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	398	-
405	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(pentafluorobencil) bencenosulfonamida	482.9	-
406	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-{[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il] metil} bencenosulfonamida	400	-
407	5-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-feniltiofene-2-carboxamida	518	-
408	5-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2- furilmetil) tiofene-2-carboxamida	522	-
409	5-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(1-metilpiperidin-4-il) tiofene-2-carboxamida	539	-
410	5-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(IR)-1-feniletil] tiofene-2-carboxamida	546	-
411	5-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]	547	-

375

367

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	amino} metil)-N-(2-piridin-3-iletil) tiofene-2-carboxamida		
412	5-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(IS)-1-feniletil] tiofene-2-carboxamida	546	-
413	N-Butil-5-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) tiofene-2-carboxamida	498	-
414	5-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-ciclopropil-2- furamida	467	-
415	5-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2- furilmetil)-2-furamida	506	-
416	5-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)-2-furamida	523	-
417	5-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}metil)-N-[(1R)-1- feniletil]-2-furamida	530	-
418	5-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2-piridin-3-iletil)-2-furamida	531	-
419	N-Butil-5-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-2-furamida	482	-
420	N-bencil-5-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-2-furamida	516	-
421	N-(4-benzoylbencil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	496.8	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
422	N-(2-aminoetil)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	479	-
423	terc-Butil 4-(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) piperidine-1-carboxilato	-	522

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente de acuerdo con los métodos y procedimientos descritos anteriormente.

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
424	4-Cloro-N-(4-nitrobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	437.0	-
425	etil (2E)-4-[[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino}-3-metilbut-2-enoato	429.0	-
426	etil 2-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) ciclopropanecarboxilato	429.0	-
427	metil 6-[[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} hexanoato	431.0	-
428	4-Cloro-N-(ciclopropilmetil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	357.0	-
429	4-Cloro-N-[4-(metiltio) bencil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	460.9
430	4-Cloro-N-[4-(metilsulfinil) bencil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	454.9	-

377
369

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
431	4-Cloro-N-[4-(metilsulfonil) bencil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	470.9	-
432	N-(4-aminobencil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	429.9
433	N-[4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) fenil] benzamida	-	533.9
434	N-[4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) fenil] butanamida	-	500.0
435	N-[4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) fenil] ciclohexanecarboxamida	-	540.0
436	N-[4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) fenil] piridine-2-carboxamida	-	535.0
437	N-[4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) fenil] pirazino-2-carboxamida	-	536.0
438	metil [4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) fenil] carbamato	-	488.0
439	fenil [4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) fenil] carbamato	-	550.0
440	isopropil [4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) fenil] carbamato	-	515.9
441	4-Cloro-N-(4-{[(metilamino) carbonil] amino} bencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	487.0
442	4-Cloro-N-(4-{[(isopropilamino) carbonil] amino}	-	515.0

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	bencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida		
443	N-{4-[(anilinocarbonil) amino] bencil}-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	549.0
444	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[4-({[(2-feniletil) amino] carbonyl} amino) bencil] benzenesulfonamida	-	577.0
445	4-Cloro-N-[4-({[(3,5-dimetilisoxazol-4-il) amino] carbonil} amino) bencil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	-	568.0
446	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}metil)-N-(2,2-dimetilpropil) benzamida	506.1	-
447	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(1-metilpiperidin-4-il) benzamida	533.0	-
448	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(1-metil-1-feniletil) benzamida	554.0	-
449	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2-piridin-3-iletil) benzamida	541.0	-
450	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il) metil] benzamida	544.0	-
451	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2-metilprop-2-en-1-il) benzamida	490.0	-
452	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N,N-dietilbenzamida	492.0	-

379
371

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
453	N-[2-(terc-Butiltio)etil]-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	552.0	-
454	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(4- metilciclohexil) benzamida	532.0	-
455	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N- ciclobutilbenzamida	490.0	-
456	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N- ciclopentilbenzamida	504.0	-
457	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino}metil)-N-(2,3- dihidro-1H-inden-2-il) benzamida	552.0	-
458	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N- ciclopropilbenzamida	476.0	-
459	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[2-(dimetilamino)-1-metiletil] benzamida	521.1	-
460	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2- oxotetrahidrofuran-3-il) benzamida	519.9	-
461	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il) benzamida	552.0	-
462	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[4-(dietilamino)-1-metilbutil] benzamida	577.0	-

380

372

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
463	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2- pirrolidin-1-iletil) benzamida	553.1	-
464	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2- metilbutil) benzamida	506.0	-
465	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2- isopropoxietil) benzamida	522.0	-
466	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N- ciclohexilbenzamida	518.0	-
467	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[3-(metiltio) propil] benzamida	524.0	-
468	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2-furilmetil) benzamida	516.0	-
469	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(3-fenilpropil) benzamida	554.0	-
470	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[2-(2-hidroxietoxi) etil] benzamida	524.1	-
471	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-piridin-3-ilbenzamida	513.0	-
472	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-propilbenzamida	478.0	-
473	N-Butil-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	492.0	-
474	N-bencil-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	526.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
475	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(3,5-difluorobencil) benzamida	562.0	-
476	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(1-feniletil) benzamida	540.0	-
477	4-Cloro-N-{4-[(2,5-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il) carbonil] bencil}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	516.0	-
478	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[4-(pirrolidin-1-ilcarbonil) bencil] bencenosulfonamida	490.0	-
479	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N- isopropilbenzamida	478.0	-
480	N-(terc-Butil)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	492.0	-
481	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2-hidroxi- 2-feniletil) benzamida	556.0	-
482	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2- oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-ciclohexil- N-metilbenzamida	532.1	-
483	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2-feniletil) benzamida	540.0	-
484	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida	518.9	-
485	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-fenilbenzamida	512.0	-
486	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]	492.0	-

382
374

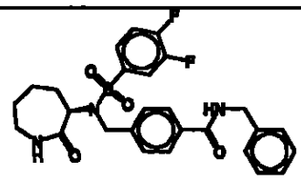
Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	amino} metil)-N-isobutilbenzamida		
487	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2-metilciclohexil) benzamida	532.1	-
488	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-ciclopentil-N-metilbenzamida	518.1	-
489	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N,N-diisopropilbenzamida	520.1	-
490	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(5-metilpirazin-2-il) metil] benzamida	542.0	-
491	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(4-hidroxiciclohexil) benzamida	534.0	-
492	4-Cloro-N-(cianometil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	342.0	-
493	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) bencil] bencenosulfonamida	519.0	-
494	terc-Butil [4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-2-fluorofenil] carbamato	-	548.0
495	N-bencil-2-[4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) fenil] acetamida	540.0	-
496	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil) bencil] bencenosulfonamida	504.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
497	2-[4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) fenil]-N-(3,5-difluorobencil) acetamida	576.0	-
498	2-[4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) fenil]-N-ciclohexilpropanamida	-	568.0
499	2-[4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) fenoxi]-N-ciclohexilacetamida	-	570.0
500	N-bencil-2-[4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) fenoxi] acetamida	-	578.0
501	N-[4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-2-fluorofenil]-2-fenilacetamida	-	566.0
502	N-[4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-2-fluorofenil] benzamida	-	552.0
503	N-[4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-2-fluorofenil] butanamida	-	518.0
504	N-[4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-2-fluorofenil] piridine-2-carboxamida	-	553.0
505	N-[4-({[(4-Clorofenil) sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-2- fluorofenil]-4-fenilbutanamida	-	594.0
506	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino}metil)-N-[(1R)-1-(4- metoxifenil) etil] benzamida	570.0	-
507	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(1R)-1-(4-fluorofenil) etil]	558.0	-

384
376

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	benzamida		
508	4-Cloro-N-{4-[(6-fluoro-2-metil-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il) carbonil] bencil}- N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	584.0	-
509	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2-tienilmetil) benzamida	532.0	-
510	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[1-(metoximetil) propil] benzamida	522.0	-
511	etil 4-[[4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzoil] amino} piperidina-1-carboxiato	591.0	-
512	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}metil)-N-[(1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] benzamida	568.0	-
513	N-[(1S)-2-(Benciloxi)-1-(hidroximetil) etil]-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	599.0	-
514	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(1R)-2- hidroxi-1-feniletil] benzamida	556.0	-
515	4-Cloro-N-[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2 (1H)-ilcarbonil) bencil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	552.0	-
516	N-(4-1[(2S)-2-(anilinometil) pirrolidin-1-il] carbonil} bencil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]	595.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	bencenosulfonamida		
517	N-(3-terc-Butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	572.0	-
518	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[3-(2-furil)-1H-pirazol-5-il] benzamida	568.0	-
519	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[2-morfolin-4-il-5-(trifluorometil) fenil] benzamida	665.0	-
520	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}metil)-N-[2-(1H- pirrol-1-il) fenil] benzamida	577.0	-
521	N-(4-Acetilfenil)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	554.0	-
522	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(3-fenil-1H-pirazol-5-il) benzamida	578.0	-
523	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(1-fenil-1H-pirazol-5-il) benzamida	578.0	-
524	N-(5-terc-Butilisoxazol-3-il)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	559.0	-
525	N-(6-bromopiridin-2-il)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	593.0	-
526	N-bencil-4-({[(3,5-difluorofenil) sulfonil] [(3R)-2-	528.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida		
527	N-bencil-4-({[(3-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	526.0	-
528	 N-bencil-4-({[(3,4-difluorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	528.0	-
529	N-bencil-4-({[(3-Cloro-4-fluorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	544.0	-
530	N-bencil-4-({[(4-fluorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	510.0	-
531	4-({[(3,5-difluorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	438.0	-
532	4-({[(3-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	436.0	-
533	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzoico ácido	437.0	-
534	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	436.0	-
535	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}metil)-N-[(1S)-1-feniletil] benzamida	540.0	-
536	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}metil)-N-[(1S, 2R)-2- hidroxi-1-metil-2-	570.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	feniletil] benzamida		
537	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}metil)-N-[(1R)-1-feniletil] benzamida	540.0	-
538	N-(3-Cloro-2,6-difluorobencil)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	596.0	-
539	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(1- naftilmetil) benzamida	576.0	-
540	4-Cloro-N-{4-[(3-metilpiperazin-1- il) carbonil] bencil}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	519.0	-
541	N-(1-bencilpiperidin-3-il)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	609.2	-
542	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(4-isopropilbencil) benzamida	568.0	-
543	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2-hidroxi-1-metiletil) benzamida	494.0	-
544	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(1-piridin-4-iletil) benzamida	541.0	-
545	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(4- fluorobencil) benzamida	544.0	-
546	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}metil)-N-(2,5-dimetoxibencil) benzamida	586.0	-
547	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]	519.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	amino} metil)-N-piperidin-3-ilbenzamida		
548	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}metil)-N-(pirazin-2-ilmetil) benzamida	528.0	-
549	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(3,5-dimetilbencil) benzamida	554.0	-
550	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}metil)-N-(2,6-diclorobencil) benzamida	594.0	-
551	N-(5-Cloro-2-metilbencil)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	574.0	-
552	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(1S)-1-fenilpropil] benzamida	554.0	-
553	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(1R)-1-fenilpropil] benzamida	554.0	-
554	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(3- metilbencil) benzamida	540.0	-
555	N-[(3R)-1-azabiciclo [2.2.2] oct-3-il]-4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	545.0	-
556	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[3-(trifluorometoxi) bencil] benzamida	610.0	-
557	N-(bifenil-3-ilmetil)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	602.0	-
558	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il]	530.0	-

389
387

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	amino} metil)-N-[(5-metil- 2-furil) metil] benzamida		
559	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}metil)-N-[4-(1H-pirazol-1-il) bencil] benzamida	592.0	-
560	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[4-(metiltio) bencil] benzamida	572.0	-
561	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(IS)- 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il] benzamida	566.0	-
562	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino}metil)-N-(2,5-dimetilbencil) benzamida	554.0	-
563	N-[(1R)-1-(3-bromofenil)etil]-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	620.0	-
564	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(1S)-1-(4- metoxifenil) etil] benzamida	570.0	-
565	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2- oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(1S)-1-(3-metoxifenil) etil] benzamida	570.0	-
566	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il] benzamida	552.0	-
567	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2-cianoetil)-N-	529.0	-

390

382

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	ciclopropilbenzamida		
568	N-[(3S)-1-azabiciclo [2.2.2] oct-3-il]-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2- oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	545.0	-
569	N-(3-Cloro-2-metilbencil)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	574.0	-
570	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2,6-difluorobencil) benzamida	562.0	-
571	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(5-metilisoxazol-3-il) metil] benzamida	531.0	-
572	N-(1-benzothien-3-ilmetil)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	582.0	-
573	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2,3-diclorobencil) benzamida	594.0	-
574	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[3-(1H-pirrol-1-il) bencil] benzamida	591.0	-
575	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2- etoxibencil) benzamida	570.0	-
576	N-(6-Cloro-2-fluoro-3-metilbencil)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	592.0	-
577	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]	554.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	amino} metil)-N-metil-N-[(1R)-1-feniletil] benzamida		
578	N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	609.0	-
579	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[2-(trifluorometoxi) bencil] benzamida	610.0	-
580	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino}metil)-N-(2,3-dimetilbencil) benzamida	554.0	-
581	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino}metil)-N-(2,5-difluorobencil) benzamida	562.0	
582	N-(3-bromo-4-fluorobencil)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	622.0	-
583	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil) bencil] benzamida	612.0	-
584	N-(3-Cloro-4-fluorobencil)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	578.0	-
585	N-[(1S,2S)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	610.0	-
586	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-metil-N-(piridin-3-ilmetil)	541.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	benzamida		
587	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(3,4-dihidroxibencil) benzamida	558.0	-
588	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(4-hidroxi-3-metoxibencil) benzamida	572.0	-
589	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-{[3-hidroxi-5-(hidroximetil)-2-metilpiridin-4-il] metil} benzamida	587.0	-
590	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(3-fluorobencil) benzamida	544.0	-
591	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclohexil] benzamida	534.0	-
592	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(1,2,3, 4-tetrahidronaftalen-1-il) benzamida	566.0	-
593	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(piridin-3-ilmetil) benzamida	527.0	-
594	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(piridin-4-ilmetil) benzamida	527.0	-
595	N-(2-Clorobencil)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	560.0	-
596	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(1R, 2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-	568.0	-

393

385

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	inden-1-il] benzamida		
597	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2-metilbencil) benzamida	540.0	-
598	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il] benzamida	506.0	-
599	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(1R,6S)-6-(hidroximetil) ciclohex-3-en-1-il] benzamida	546.0	-
600	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[4-(trifluorometil) bencil] benzamida	594.0	-
601	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(3,4-dimetoxibencil) benzamida	586.0	-
602	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[ciano (fenil) metil] benzamida	551.0	-
603	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(3,5-diClorobencil) benzamida	594.0	-
604	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[4-(trifluorometoxi) bencil] benzamida	610.0	-
605	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[4-(metilsulfonil) bencil] benzamida	604.0	-
606	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(3,4-diClorobencil) benzamida	596.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
607	N-(4-Clorobencil)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	560.0	-
608	4-Cloro-N-(4-{[(2S)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il] carbonil} bencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	520.0	-
609	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-ciclohexil-N-etilbenzamida	546.2	-
610	4-Cloro-N-(4-1[2-(hidroximetil) piperidin-1-il] carbonyl} bencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	534.0	-
611	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(4-{[(2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil) pirrolidin-1-il] carbonil} bencil) bencenosulfonamida	573.2	-
612	1-[4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzoil]-L-prolinamida	533.0	-
613	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N,N-bis(piridin-3-ilmetil) benzamida	618.0	-
614	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}metil)-N-[(1R,2S)-2-(hidroximetil) ciclohexil] benzamida	548.0	-
615	N-[(1R,2S)-2-(aminocarbonil) ciclohexil]-4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	561.0	-
616	3-[[4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzoil] amino} benzamida	555.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
617	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(3-yodobencil) benzamida	652.0	-
618	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2-furilmetil)-N-metilbenzamida	530.0	-
619	N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-etilbenzamida	623.0	-
620	4-({[94-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-ciclohexil-N-(2-hidroxietil) benzamida	562.0	-
621	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(5-hidroxi-4-oxo-4H-piran-2-il) metil] benzamida	560.0	-
622	N-[[3-(4-Clorofenil)isoxazol-5-il]metil]-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	627.0	-
623	N-(4-Cloro-2-metilbencil)-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	-	596.0
624	N-[(IR, 2R)-2-(Benciloxi) ciclopentil]-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	610.0	-
625	N-[(IR, 2R)-2-(Benciloxi) ciclohexil]-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	624.2	-
626	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil] [(2R)-2-oxoazepan-3-il]	583.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	amino} metil)-N-isopropil-N-(2-piridin-4-iletil) benzamida		
627	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2,2,2-trifluoroetil) benzamida	518.0	-
628	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(1,5-dimetil-1H-pirrol-2-il) metil] benzamida	543.0	-
629	N-bencil-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-metilbenzamida	540.0	-
630	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}metil)-N-(2,3-dihidroxipropil)-N-metilbenzamida	524.0	-
631	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida	494.0	-
632	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-N-metilbenzamida	584.0	-
633	4-Cloro-N-[4-(morfolin-4-ilcarbonil) bencil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	506.0	-
634	4-Cloro-N-{4-[(3-hidroxipirrolidin-1-il) carbonil] bencil}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	506.0	-
635	N,N-dialil-4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzamida	516.0	-
636	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-	541.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	il]amino}metil)-N-(1-piridin-3-iletil) benzamida		
637	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-metil-N-prop-2-in-1-ilbenzamida	488.0	-
638	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(2-metoxietil)-N-propilbenzamida	536.0	-
639	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-metil-N-propilbenzamida	492.0	-
640	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-isopropil-N-metilbenzamida	492.0	-
641	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(1,4-dioxan-2-ilmetil) benzamida	536.0	-
642	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(3-metilpiridin-2-il) metil] benzamida	541.0	-
643	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-{[(2R)-1-etilpirrolidin-2-il] metil} benzamida	547.0	-
644	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il) benzamida	533.0	-
645	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(3-metil-2-tienil) metil] benzamida	546.0	-
646	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il) metil] benzamida	558.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
647	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}metil)-N-[(2,5-dimetil-3-furil) metil] benzamida	544.0	-
648	4-({[(4-Clorofenil)sulfonil][(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-(3-furilmetil) benzamida	516.0	-
649	4-Cloro-N-(4-fluoro-3-nitrobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	456.0	-
650	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-{1-[4-(metilsulfonil) fenil] etil} benzamida	618.0	-
651	4-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil)-N-[1-(4-fluorofenil) etil] benzamida	558.0	-
652	4-Cloro-N-(4-cianobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	418.0	-
653	4-Cloro-N-[4-(Clorometil) bencil]-N-g[(3R)-2-oxazepan-3-il]bencenosulfonamida	441.0	-
654	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-{4-[(2-fenilpirrolidin-1-il) carbonil] bencil} bencenosulfonamida	566.0	-
655	4-Cloro-N-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilcarbonil) bencil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	538.0	-
656	4-Cloro-N-{4-[(2-metilpirrolidin-1-il) carbonil] bencil}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	504.0	-

399

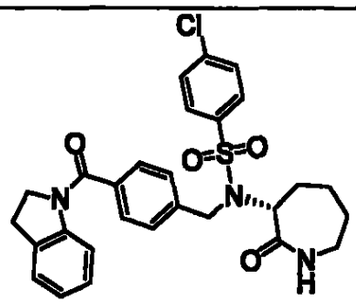
397

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
657	4-Cloro-N-{4-[(2-etilpirrolidin-1-il) carbonil] bencil}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	518.0	-

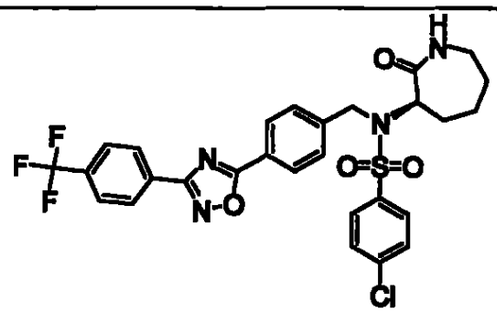
Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente de acuerdo con los métodos y procedimientos descritos anteriormente.

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
658	4-Cloro-N-[(1-isopropil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il) metil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	476	-
659	4-Cloro-N-(1,3-dihidro-2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida	451	-

Los siguientes compuestos se pueden preparar esencialmente de acuerdo con los métodos y procedimientos descritos anteriormente.

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
660		538.0	-

400
392

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	4-Cloro-N-[4-(2,3-dihidro-indole-1-carbonil)-bencil]-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida		
661	4-Cloro-N-[4-(2-metil-pirrolidine-1-carbonil)-bencil]-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	504.0	-
662	4-Cloro-N-[4-(2-etil-pirrolidine-1-carbonil)-bencil]-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	518.0	-
663	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-bencenosulfonamida	461.0	-
664	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-N-[4-(3-piridin-2-il-[1,2,4] oxadiazol-5-il)-bencil]-bencenosulfonamida	538.0	-
665	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-N-[4-(3-piridin-4-il-[1,2,4] oxadiazol-5-il)-bencil]-bencenosulfonamida	538.0	-
666	 4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-N-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-5-il]-bencil}-bencenosulfonamida	605.0	-
667	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-N-[4-(3-p-tolil-[1,2,4] oxadiazol-5-il)-bencil]- bencenosulfonamida	551.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
668	4-Cloro-N-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-[1,2,4] oxadiazol-5-il]-bencil}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	555.0	-
669	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-N-[4-(3-fenil-[1,2,4] oxadiazol-5-il)-bencil]-bencenosulfonamida	537.0	-
670	4-Cloro-N-{4-[5-(3-metoxi-fenil)-[1,3,4] oxadiazol-2-il]-bencil}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	567.0	-
671	4-Cloro-N-{4-[5-(4-hidroxi-fenil)-[1,3,4] oxadiazol-2-il]-bencil}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	553.0	-
672	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-N-[4-(5-fenil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-bencil]-bencenosulfonamida	537.0	-
673	4-Cloro-N-{4-[5-(4-metoxi-fenil)-[1,3,4] oxadiazol-2-il]-bencil}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	567.0	-
674	4-Cloro-N-{4-[5-(2-metoxi-fenil)-[1,3,4] oxadiazol-2-il]-bencil}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	567.0	-
675	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-N-[4-(5-m-tolil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-bencil]-bencenosulfonamida	551.0	-
676	N-[4-(5-Bencil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-bencil]-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	551.0	-
677	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-N-[4-(5-piridin-	538.0	-

405

394

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
	4-il-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-bencil]-bencenosulfonamida		
678	4-Cloro-N-[4-(5-furan-2-il-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-bencil]-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	527.0	-
679	4-Cloro-N-{4-[5-(2,5-diCloro-fenil) -[1,3,4] oxadiazol-2-il]-bencil}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	606.0	-
680	4-Cloro-N-{4-[5-(4-Cloro-fenil)-[1,3,4] oxadiazol-2-il]-bencil}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	571.0	-
681	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-N-[4-(5-piridin-3-il-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-bencil]-bencenosulfonamida	538.0	-
682	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-N-[4-(5-propil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-bencil]-bencenosulfonamida	503.0	-
683	4-Cloro-N-{4-[5-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-[1,3,4] oxadiazol-2-il]-bencil}-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	541.0	-
684	4-Cloro-N-[4-(5-metoximetil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-bencil]-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	505.0	-
685	N-[4-(5-Butil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-bencil]-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	517.0	-
686	4-Cloro-N-{4-[5-(5-metil-tiofen-2-il)-[1,3,4]	557.0	-

Comp. No	Nombre	M+H	M+Na
.	oxadiazol-2-il]-bencil}-N-[(3R)-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida		
687	4-Cloro-N-[4-(5-isopropil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-bencil]-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	503.0	-
688	4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-N-[4-(5-tiofen-3-il-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-bencil]-bencenosulfonamida	543.0	-
689	N-[4-(5-terc-Butil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-bencil]-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	517.0	-
690	4-Cloro-N-[4-(5-ciclohexil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-bencil]-N-[(3R)-2-oxo-azepan-3-il]-bencenosulfonamida	543.0	-

Ensayo de Notch de señalización para inhibidores selectivos de gamma secretasa

Una convergencia de evidencia indica que el complejo de gamma secretasa, comprendido de las subunidades de presenilina, median el clivaje intramembrana de la proteína precursora amiloide (APP), y la familia de notch de proteínas (De Strooper, B., P. Saftig, K. Craessaerts, H. Vanderstichele, G. Guhde, W. Annaert, K. Von Figura and F. Van Leuven (1998). "La deficiencia de presenilina-1 inhibe el clivaje normal de la proteína precursora amiloide". Nature 391 (6665): 387-90; De Strooper, B., W. Annaert, P. Cupers, P. Saftig, K. Craessaerts, J. S. Mumm, E. H. Schroeter, V. Schrijkvers. M. S. Wolfe, W. J. Ray

et al (1999). "Una proteasa similar a gamma-secretasa dependiente de presenilina-1 media la liberación del dominio intracelular Notch". Nature 398 (6727): 518-22; Mumm, J. S., E. H. Schroeter, M. T. Saxena, A. Griesemer, X. Tian, D. J. Pan, J. Ray and R. Kopan (2000). "Una activación proteolítica similar a gamma secretasa regula el clivaje extracelular inducido por ligando BNotch1". Mol Cell 5 (2): 197-206; Zhang, Z., P. Nadeau, W. Song, D. Donoviel, M. Yuan, A. Bernstein y B. A. Yankner (2000). "Las presenlinas se requieren para clivaje de la gamma-secretasa de β-APP y clivaje de transmembrana de Notch-1". Nat Cell Biol 2 (7): 463-5). El clivaje de APP por la gamma secretasa conduce a síntesis β-amiloide. El clivaje Notch 1 por la gamma secretasa resulta en la liberación del dominio intracelular Notch (NICD), que trasloca a los núcleos y activa la expresión del gen (Jarriault, S., C. Brou, F. Logeat, E. H. Schroeter, R. Kopan y . Israel (1995)). "Señalización corriente abajo de Notch de mamífero activo". Nature 377 (6547): 355-8; Kopan, R., E. H. Schroeter, H. and J. S. Nye (1996). "Trasducción de señal por Notch activos: importancia del procesamiento proteolítico y su regulación por el dominio extracelular". Proc Natl Acad Sci U S A 93 (4): 1683-8; Schroeter, E. H., J. A. Kisslinger and R. Kopan (1998). "La señalización de Notch-1 requiere liberación proteolítica inducida por ligando de dominio intracelular". Nature 393 (6683): 382-6). En particular, la transcripción activa la señalización Notch del homólogo mamífero del factor de transcripción drosophila mejorador de cabello de (Hes) dividido. La activación transcripcional del Hes1 se media por la Des-represión del CBF1/RBPJK luego de la unión por NICD en el núcleo. Estos hechos se han explotado para desarrollar un ensayo de gen reportero para señalización de ranura Hsieh, J. J., T. Henkel, P. Salmon, E. Robey, M. G. Peterson y S. D. Hayward (1996). "El Notch 1 de mamífero truncado activo los genes represados CBF1/RBPJK por un mecanismo que se semeja al del virus Epstein-Barr EBNA2.". Mol Cell Biol 16 (3): 952-9; Lu, F. M. y S. E. Lux (1996). El

Notch 1 humano activa consecutivamente al factor de transcripción CBF1 y estimula la transcripción a través de un promotor que contiene una elemento de respuesta CBF1". Proc Natl Acad Sci U S 93: (11): 5663-7).

Los inhibidores de gamma secretasa se han observado por bloquear la información NICD, e inhiben la señalización Notch (De Strooper, B., W. Annaert, P. Cupers, P. Saftig, K. Craessaerts, J. S. Mumm, E. H. Schroeter, V. Schrijvers, M. S. Wolfe, W. J. Ray et al (1999). "Una proteasa similar a gamma- secretasa dependiente de presenilina-1 media liberación del dominio intracelular Notch" Nature 398 (6727): 518-22). Debido a la importancia de la señalización Notch en la determinación celular, y la diferenciación de tejido durante el desarrollo y la inhibición adulta de la señalización Notch por inhibidores de gamma secretasa se postula por ser un factor limitante en su utilidad terapéutica. Con el fin de identificar los inhibidores de gamma secretasa, los ensayos aquí emplean un gen reportero basado en ensayo de señalización Notch que utiliza una construcción Notch 1 de rata activo constitutivamente (ZEDN1) suministrado por el doctor Gerry Weinmaster, [Universidad de California en Los Ángeles (UCLA)] como se describe por Shawber, et al., Development 122 (12): 3765-73, (1996). "La diferenciación de células musculares inhibe la señalización Notch a través de una trayectoria independiente CBF1". Development 122 (12): 3765-73 en combinación con el gen reportero Luciferaza represible CBF1 4XWTCBF1 LUC (Hsieh, J. J., et al., (1996). Mol Cell Biol 16 (3): 952-9).

Cuando la Luciferaza 4XWTCFB1 se cotransfecta con NotchVE (ZEDN1), el clivaje de y-secretasa de NotchVE libera el dominio intracelular Notch (NICD), que transloca al núcleo y elimina la represión transcripcional mediada por CBF1, conduciendo a la transcripción del gen reportero Luciferaza. La actividad de la

luciferaza se ensaya fácilmente en los extractos celulares que utilizan kits comercialmente disponibles. La actividad del gen reportero se correlaciona directamente con el clivaje de la gamma secretasa de NotchVE, y tal como, una reducción en la actividad de la Luciferaza suministra una medición conveniente de la inhibición del clivaje de la gamma secretasa DE NotchVE. Una comparación de los valores IC50 de los compuestos para inhibición de señalización Notch versus la inhibición de la producción β- amiloide en células en 293sw se emplea para guiar en la selección de los compuestos que tienen la propiedad deseada de inhibición potente de la síntesis β- amiloide con inhibición mínima de señalización Notch.

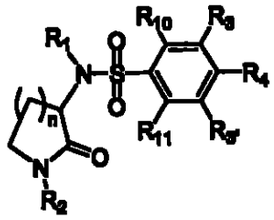
Los compuestos de la invención son activos en los ensayos anteriores. Los compuestos representativos son: compuestos 77, 157,249, 269, 275, 537, y 593, que exhiben un IC_{50} dentro del rango de aproximadamente 0.1-25 nM; compuestos 85, 136,153, 163, 227, 486, 553, 636, y 663, que exhiben un IC_{50} dentro del rango de aproximadamente 25-100 nM; los compuestos 52, 66, 108, 145, 160, 505, 579, y 609, que exhiben un IC_{50} dentro del rango de aproximadamente 100-1000 nM; los compuestos 14, 89,148, 206,338,613, y 672, que exhiben un IC_{50} de símbolo menor 1000 nM.

La invención y la forma y procesos de fabricación y utilización de este, se describen en términos exactos completos claros y concisos para permitir a cualquier persona experta en la técnica a la cual ella pertenece, elaborar y usar los mismos. Se entenderá que lo anterior describe las modalidades preferidas de la invención y que se pueden hacer modificaciones en estos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención como se establece en las reivindicaciones. Para destacar particularmente y distintivamente la reivindicación de la materia objeto de esta invención, las siguientes reivindicaciones concluyen esta especificación.

407
399

Lo que se reivindica es:

1.Un compuesto de fórmula I



(I)

una sal farmacéuticamente aceptable de esta en donde n es 1, 2, o 3;

R_1 es arilo alquilo C_1-C_8, arilo alquenilo C_2-C_8, o arilalquinilo, en donde el grupo arilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, heteroarilo, heteroaril alcoxi (C_1-C_8), arilalcoxi, ariloxi, alcoxicarbonilo C_1-C_8, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, -C(O)-$NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", -N(R_{16})C(O)-R_{17} heterocicloalquilo, fenilo, aril alcanoilo C_1-C_8, fenilalcoxi, feniloxi, CN, -SO_2 arilo, -$S(O)_x$-R_{25}, -(alquilo C_{1-4})-$S(O)_x$-R_{25}, -(alquilo C_{1-4})-SO_2-arilo, OH, tioalcoxi C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, -O-SO_2-arilo CO_2H,

En donde las porciones heteroarilo de los grupos anteriores son opcionalmente sustituidas con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilos C_1-C_8, heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o CN(en un aspecto, piridilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, o pirazolilo), alcoxi C_1-C_8, alcoxi alquilo C_{1-4} C_{1-4}, cicloalquilo C_3-C_8, halógeno, o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que

son independientemente halógeno, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_{1-4}, CF_3, OCF_3, CN, o tioalcoxi C_1-C_6,

en donde las porciones heterocicloalquilo y arilo de los sustituyentes anteriores son opcionalmente sustituidas con 1 o 2 grupos que son independientemente heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxialquilo o CN, (en un aspecto, piridilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, o pirazolilo), alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_{1-4}, CF_3 OCF_3, CN, o tioalcoxi C_1-C_6,

R_{16} es H o alquilo C_1-C_6;

R_{17} es alquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, alcoxi C_1-C_6, OH, ariloxi, heteroariloxi, aril alcoxi (C_1-C_6), $-NR_{18}R_{19}$, cicloalquilo, o arilalquilo, en donde la porciones cíclicas de cada uno de los anteriores se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, CN, NH_2, NH(alquilo), N(alquilo) (alquilo), CO_2H, o alcoxicarbonilo C_1-C_6;

R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o aril alquilo (C_1-C_6), en donde la porciones cíclicas de cada uno son opcionalmente sustituidas con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, CF_3, o OCF_3;

en donde R' en cada ocurrencia es independientemente H, alquilo C_1-C_8, arilo, aril alquilo (C_1-$_4$), alcanoilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, aril alcanoilo (C_1-C_8), heterocicloalquilo, heteroaril alquilo (C_1-$_4$), -SO_2-alquilo, -SO_2-arilo, -SO_2-, heteroarilo, heterocicloalquil alcanoilo (C_1-C_8), o heteroaril alcanoilo (C_1-C_8), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o alcoxi C_1-C_8, en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi,

en donde R" en cada ocurrencia es independientemente H, o alquilo C_1-C_8, en donde los grupos se sustituyen opcionalmente con halógeno, o

R_1 es cicloalquilo C_3-C_7 (alquilo C_1-C_8) en donde la porción cíclica es opcionalmente sustituida con 1, 2, 3,4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_8, OH, alcoxicarbonilo, o alcoxi C_1-C_8; o

R_1 es alquilo C_1-C_{14}, alquenilo C_2-C_{16}, o alquinilo C_2-C_8, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente OH, halógeno, alcoxi C_1-C_8, arilo, arilalcoxi, ariloxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, aril alquilo (C_1-C_8), -CO_2-(alquilo C_1-C_8), -NR'R", tioalcoxi C_1-C_8, -NH -$S(O)_x$-R_{25}, -N(alquilo C_1-C_8) –$S(O)_x$–R_{25}, -$S(O)_x$-R_{25}, -$C(O)NR_{30}R_{31}$, -$N(R_{16})C(O)NR_{16}R_{17}$, o-$N(R_{16})C(O)R_{17}$;

En donde los grupos arilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente OH, alcoxi C_1-C_8, alquilo C_1-C_8, o halógeno;

R_{30}, y R_{31} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, arilo (preferiblemente fenilo), arilalquilo (preferiblemente bencilo), heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalcanoilo, alquenilo, cicloalquilo, alquinilo, cicloalquenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, o indolilo,

en donde las porciones alquilo de los anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), OH, tioalquilo (C_1-C_6), heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, CN, halógeno, o alcoxi opcionalmente sustituido con OH o fenilo, en donde el arilo, heteroarilo y los grupos heterocicloalquilo son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_1-$_4$, alcoxi C_1-$_4$, CF_3, OCF_3, OH, halógeno, tioalcoxi, fenilo o heteroarilo; o

R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo heterocicloalquilo que contiene de 3 a 7 miembros de anillos, en donde

Las porciones cíclicas de R_{30} y R_{31} o el anillo heterocíclico formado de R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo, alcoxi, halo, OH, tioalcoxi, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), CF_3 OCF_3, fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno, -(alquilo C_1-$_4$)-N(H o alquilo C_1-$_4$)-fenilo, hidroxialquilo C_1-$_4$, arilalcoxi, arilalquilo, arilalcanoilo, $C(O)NH_2$, C(O)NH(alquilo C_1-C_6), C(O)N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), heterocicloalquilalquilo, alcoxicarbonilo C_1-C_6, alcanoilo C_2-C_6, heteroarilo, o $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6)

x es 0,1, o 2;

R_{25} es alquilo C_1-C_6, OH, $NR_{26}R_{27}$;

R_{26} y R_{27} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenilo (alquilo C_{1-4}), arilo, o heteroarilo; o

R_{26}, R_{27} y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo heterocicloalquilo;

R_1 es heteroarilo alquilo (C_1-C_6) en donde la porción cíclica es opcionalmente sustituida con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, arilo, arilalquilo, ariloxi, heteroarilo, $-SO_2$-arilo, $-S(O)_x-R_{25}$, -(alquilo C_{1-4})-$S(O)_x-R_{25}$, CN, tioalcoxi C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_1-C_6, -NR'R", -C(O)-NR'R", heterocicloalquilo,

en donde los grupos arilo anteriores son opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, o CN;

en donde los anteriores grupos heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, alquilo (C_{1-4}), tioalcoxi C_1-C_6, OH, hidroxialquilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4}; o

412

404

R_1 es heterocicloalquilo (alquilo C_1-C_6) en donde la porción cíclica es opcionalmente sustituida con 2, 3, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, arilo, arilalquilo, ariloxi, heteroarilo, -SO_2-arilo,-$S(O)_xR_{25}$, -(alquilo C_{1-4})-$S(O)_x$ R_{25}, CN, tioalcoxi C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_1-C_6, -NR'R", -C(O-NR'R", heterocicloalquilo;

R_2 es H, alquilo C_1-C_6, o fenil alquilo (C_{1-4});

R_3 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, CN,

R_4 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -CO_2-(alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, CN, ariloxi, isocianato, -SO_2-(alquilo C_1-C_6), -NHR', -NR'R", alcanoilo C_1-C_6, heteroarilo, arilo, o

R_3 y R_4 son los carbonos a los cuales ellos están adheridos para formar un anillo heterocicloalquilo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, halógeno, o alcanoilo C_{1-4} en donde el grupo alcanoilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 átomos de halógeno;

$R_{3'}$ es H, -SO_2-NR'R", halógeno, o

R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo; o

R_4 Y R_3, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo 1-oxa-2,3-diazaciclopentilo;

R_{10} y R_{11} son independientemente H o F; o

R_{10}, R_3, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos A un anillo 1,2, 5-oxadiazolilo; o

R_{10}, R_3, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo naftilo.

2.Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R_1 es fenil (alquilo C_1-C_8), naftilo (alquilo C_1-C_8), fenil (alquenilo C_2-C_8), o naftil (alquenilo C_2-C_8), en donde la porción cíclica de cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente

alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno, CF_3, OCF_3, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolil alcoxi (C_1-C_8), piridil alcoxi (C_1-C_8), fenil (alcanoilo C_1-C_8) fenil alcoxi (C_{1-4}), oxazolil alcoxi (C_{1-4}), pirazolil alcoxi (C_{1-4}), feniloxi, alcoxicarbonilo C_1-C_8, traizolilo, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, -C(O)$NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", -N(R_{16})C(O)-R_{17}, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S,S-dióxido, piperidinilo, pirrolidinilo, fenilo, CN, -SO_2-fenilo, -$S(O)_x$ R_{25}, -(alquilo C_{1-4})-$S(O)_{25}$ R_{25}, -(alquilo C_{1-4})-SO_2-fenilo, OH, tioalcoxi C_1-C_8, alquenilo C_1-C_8, -O-SO_2-fenilo, o hidroxialquilo,

en donde el grupo heteroarilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o halógeno,

en donde el grupo heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o halógeno,

en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_{1-4},

R_{18} es H o alquilo C_1-C_6;

R_{17} es alquilo C_1-C_6, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, pirazinilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo, alcoxi C_1-C_6, OH, feniloxi, piridiloxi, pirimidiloxi, piridaziloxi, piraziniloxi, tieniloxi, oxazoliloxi, tiazoliloxi, furaniloxi, fenil alcoxi (C_1-C_6), o -$NR_{18}R_{19}$;

R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenilo, piridilo, tienilo, furanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, dioxolanilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil 1.1-dióxido, tetrahidro- tiopiranil 1.1 dióxido, o fenil alquilo (C_1-C_6);

R_1 es cicloalquil C_3-C_7 (alquilo C_1-C_6) en donde la porción cíclica es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, OH, alcoxicarbonilo, o alcoxi C_1-C_6; o

R_1 es alquilo C_1-C_{14}, alquenilo C_2-C_{16}, o alquinilo C_1-C_8, cada uno de los cuales se sustituyen opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente OH, halógeno, alcoxi C_1-C_8, fenilo, naftilo, piridilo, fenil alcoxi (C_1-$_4$), feniloxi, -CO_2-(alquilo C_1-C_8), -NR'R", tioalcoxi C_1-C_8, CN, -$NH(O)_x$-R_{25}, -N(alquilo C_1-C_8) -$S(O)_x$-R_{25}, -$S(O)_x$-R_{25}, -$C(O)NR_{30}R_{31}$, -$N(R_{16})$ C C(O)-R_{17} o –$N(R_{16})C(O)$-R_{17};

en donde las porciones cíclicas anteriores de los grupos anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente OH, alcoxi C_1-C_8, alquilo C_1-C_8, o halógeno;

R_{25} es alquilo C_1-C_8, OH, NR_{26}, R_{27}

R_{26} y R_{27} son independientemente H, alquilo C_1-C_8, fenil (alquilo C_1-$_4$), fenilo, naftilo, o piridilo, pirimidilo, piridazilo, pirazinilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo; o

R_{26}, R_{27} y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo heterocicloalquilo de 5, 6, o 7 miembros; o

R_1 es tienil (alquilo C_1-C_8), piridil (alquilo C_1-C_8), furanil (alquilo C_1-C_8), pirazolil (alquilo C_1-C_8), pirrolil (alquilo C_1-C_8), tiazolil (alquilo C_1-C_8), 1, 2,3-tiadiazolil (alquilo C_1-C_8), 1, 2,4-tiadiazolil (alquilo C_1-C_8), 1, 3,4-oxadiazol (alquilo C_1-C_8), 1,2,4-oxadiazol (alquilo C_1-C_8), indolil (alquilo C_1-C_8), triazolil (alquilo C_1-C_8), imidazolil (alquilo C_1-C_8), isoxazolil (alquilo C_1-C_8), benzotienil (alquilo C_1-C_8), benzofuranil (alquilo C_1-C_8), quinolinil (alquilo C_1-C_8), imidazo [2,1B] tiazolil (alquilo C_1-C_8), benzo[c][1 2,5] tiadiazolil

(alquilo C_1-C_6), benzoimidazolil (alquilo C_1-C_6), benzooxazolil (alquilo C_1-C_6), benzo[1,2,5] oxadiazolil (alquilo C_1-C_6), 1H-indazolil (alquilo C_1-C_6), 1H-benzotriazolil (alquilo C_1-C_6), furo[3,2-b] piridinil (alquilo C_1-C_6), 1H-pirazolo [3,4-b]piridinil (alquilo C_1-C_6), 1H-pirazolo[3,4-c] piridinil (alquilo C_1-C_6), quinoxalinil (alquilo C_1-C_6), o isoquinolinil(alquilo C_1-C_6), en donde la porciones cíclicas de cada uno de los anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, fenilo, fenil (alquilo C_1-C_6), feniloxi, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, fenilo, morfolinilo, -SO_2-fenilo, -SO_2-(alquilo C_1-C_6), -$S(O)_x$-R_{25}, -(alquilo C_{1-4})- $S(O)_x$-R_{25}, CN, tioalcoxi C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_1-C_6, -NR'R", -C(O)-NR'R", piridilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, o tetrahidrofuranilo, en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, o CN;

en donde los anteriores grupos heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, alquilo (C_{1-4}), tioalcoxi C_1-C_6, o alcoxi C_{1-4};

R' es H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo, fenil alquilo (C_{1-4}), alcanoilo C_1-C_6, fenil alcanoilo (C_1-C_6), piridil alquilo (C_{1-4}), pirimidil alquilo (C_{1-4}), piridazil alquilo (C_{1-4}), pirazinil alquilo (C_{1-4}), tienil alquilo (C_{1-4}), oxazolil alquilo (C_{1-4}), tiazolil alquilo (C_{1-4}), furanil alquilo (C_{1-4}), piperidil alquilo (C_{1-4}), -SO_2-alquilo, -SO_2-fenilo, SO_2-piridilo, -SO_2-pirimidilo,-SO_2-piridazilo, -SO_2-pirazinilo, -SO_2-tienilo, -SO_2-oxaxolilo, -SO_2-tiazolilo, -SO_2-furanilo, piridil alcanoilo (C_1-C_6), pirimidil alcanoilo (C_1-C_6), piridazil alcanoilo (C_1-

C_6), pirazinil alcanoilo (C_1-C_6), tienil alcanoilo (C_1-C_6), pirazinil (C_1–C_6), oxazolil alcanoilo (C_1-C_6), tiazolil alcanoilo (C_1-C_6), o furanil alcanoilo (C_1-C_6), en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno o alcoxi C_1-C_6,

en donde los grupos arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi,

R" es H, o alquilo C_1-C_6, en donde los grupos se sustituyen opcionalmente con halógeno, o

R_1 es 4-oxo-4H-cromenil (alquilo C_1-C_6), 2H-cromenil (alquilo C_1-C_6), pirrolidinonil diona (alquilo C_1-C_6), pirrolidinonil (alquilo C_1-C_6), isoindolil diona (alquilo C_1-C_6), 1,3-dioxolanil (alquilo C_1-C_6), dioxanil (alquilo C_1-C_6), tetrahidropiranil (alquilo C_1-C_6), indolinil (C_1- C_6 alquilo), 3-oxo-1,3-dihidro-benzo[c]isoxazolil (alquilo C_1-C_6), 2-oxo-2.3-dihidro-1H-benzoimidazolil (alquilo C_1-C_6), 3-oxo-3,4–dihidro-1H-2-oxa-3lambda4-tia-1,4-diaza-naftil (alquilo C_1-C_6), 3,3-dimetil-3H- indazolil (alquilo C_1-C_6), o piperidinil (alquilo C_1-C_6), en donde la porción cíclica de cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, fenilo, fenil (alquilo C_1-C_6), feniloxi, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, morfolinilo, -SO_2-fenilo, -SO_2-(alquilo C_1-C_6), $S(O)_x$-R_{25}, -(alquilo C_{1-4})-$S(O)_x$-R_{25}, CN, tioalcoxi C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_1-C_6, -NR'R",- C(O)-NR'R", piridilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, o tetrahidrofuranilo,

en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, o CN;

en donde los anteriores grupos heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, alquilo (C_{1-4}), tioalcoxi C_1-C_6, o alcoxi C_{1-4};

R_2 es H, alquilo C_{1-4}, o bencilo;

R_3 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, CF_3, CN,

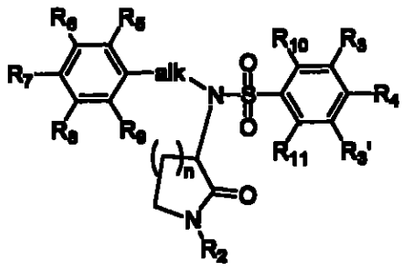
R_4 es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-CO_2$-(alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, OCF_3, CN, feniloxi, isocianato, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6), -NHR', -NR'R", alcanoilo C_1-C_6, oxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo, furanilo o tienilo, fenilo, o

R_3 y R_4 y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo piperidinilo o pirrolidinilo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, halógeno, o alcanoilo C_{1-4} en donde el grupo alcanoilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 átomos de halógeno;

$R_{3'}$, es H, $-SO_2$-NR'R", o halógeno; o

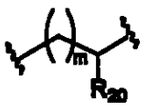
R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo .

3.Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, de fórmula II,



(II)

en donde alc es



en donde

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

R_{20} es H o metilo; y el grupo alc se sustituye opcionalmente con fenilo;

R_5 es H, alcoxi C_1-C_6 CF_3, morfolinilo, oxazolilo, pirazolilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S,S-dióxido, piperidinilo, pirrolidinilo, halógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_{1-4}, morfolin-4-ilo, fenilo, -O-(CH_2)-C(O)O-(CH_2CH_3), CN, -(alquilo C_{1-4}), -SO_2-fenilo,

R_6 es H, alcoxi C_1-C_6, halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, CF_3 OCF_3, fenil alcoxi (C_{1-4}), feniloxi, alcoxicarbonilo C_1-C_6, CN, alquenilo C_2-C_6, en donde

420

412

los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alcoxi C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, o benciloxi;o

R_5, R_6, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo, que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, o OCF_3;

R_7 es H, OH, alcoxi C_1-C_6, CO_2H, haloalquilo, CN, triazolilo, tetrazolilo, NO_2, fenil (alcanoilo C_1-C), 

, -O-SO_2-fenilo, -$S(O)_x$-R_{25}, -(alquilo C_{1-4})-$S(O)_x$-R_{25}, halógeno, alquilo C_1-C_6, feniloxi, CF_3, alcoxicarbonilo,C_1-C_6, -(alquilo C_{1-4}) –$C(C_{1-4}$ $NR_{30}R_{31}$, -O-(alquilo C_{1-4})-$C(O)NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, -$N(R_{16})C(O)$-R_{17}, tiazolil alcoxi (C_1-C_6), piridil alcoxi (C_1-C_6), oxazolil alcoxi (C_{1-4}), o pirazolil alcoxi (C_{1-4}), en donde las porciones cíclicas de los anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4}, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 metilos, halógeno, cicloalquilo C_3-C_6 (en un aspecto, ciclohexilo) o fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, OH, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_{1-4}, CF_3, OCF_3, CN, o Tioalcoxi C_1-C_6, o

R_7 es metoxicarbonilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, etoxi substituido con tiazol-5-ilo, en donde el anillo tiazolilo se sustituye con metilo, -SCH_3, metilo, isopropilo, terc-Butilo, isoButilo, F, Br, Cl, CF_3, OCF_3, ciano, $N(CH_3)_2$, N(alquilo C_2 sustituido con C_1) (alquilo C_2 sustituido con C_1), fenilo, fenilo

sustituido con metilo, Benciloxi, NO_2, -S(O)-alquilo C_1-C_6, -SO_2-alquilo C_1-C_6, -NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), -$N(R_{16})C(O)R_{17}$, -$C(O)NR_{30}R_{31}$, aloalquilo C_1-C_2, feniloxi, -O- SO_2-(4-Clorofenilo), -NH-C(O)-CH_3, -O-C(O)-CH_3, tiazolilo sustituido con terc-Butilo, o OH; en donde

R_{30} y R_{31} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenilo, fenil alquilo C_1-C_6, bencilo, fenilalcanoilo, alquenilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alquinilo, cicloalquenilo, piperidinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o alcanoilo C_2-C_6, piridil alquilo C_1-C_6, pirazolil C_1- C_6 alquilo, alquinilo C_2-C_6, tetrahidronaftilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranonilo, ciclohexenilo, pirrolidinilo, pirazolilo, naftilo, quinuclidinilo, 4H-piranonil (preferiblemente 3-hidroxi 4H-piranonil), 1,4-dioxanilo, tetrahidronaftil alquilo C_1-C_6, tetrahidrofuranil alquilo C_1-C_6, ciclohexenil alquilo, pirrolidinil alquilo C_1-C_6, pirazolil alquilo C_1-C_6, naftilo alquilo C_1-C_6, quinuclidinilo alquilo C_1-C_6, 4H-piranonil alquilo C_1-C_6 (preferiblemente 3-hidroxi 4H-piranonil alquilo C_1-C_6), pirazinil alquilo C_1-C_6, pirrolidinil alquilo, furanil alquilo C_1-C_6, tienil alquilo C_1-C_6, pirrolil alquilo C_1-C_6, 2, 5-dihidro-1H-pirrolil alquilo C_1-C_6, tiazolil alquilo C_1-C_6, bifenil alquilo C_1-C_6, benzotienil alquilo C_1-C_6, furanil alquilo C_1-C_6, isoxazolil alquilo C_1-C_6, 1,4-dioxanil alquilo C_1-C_6, piridilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, o indolilo,

en donde las porciones alquilo de los anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), OH, fenilo, tioalcoxi C_1-C_6, CN, halógeno, o alcoxi opcionalmente sustituido con OH o fenilo; o

422
414

R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un anillo heterocicloalquilo que es pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, dihidro 1H-indolilo, tetrahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo,S,S- Dióxido, tetrahidroquinolinilo, o piperazinilo, en donde

las porciones cíclicas de R_{30} y R_{31} o el anillo heterocíclico formado de R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo, alcoxi, halo, tioalcoxi, OH, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6), N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), CF_3, OCF_3, fenilo, 4-halofenilo, -(alquilo C_{1-4})-N(H o alquilo C_{1-4})-fenilo, hidroxialquilo C_{1-4}, fenilalcoxi, fenilalquilo, fenilalcanoilo, -(alquilo C_{1-4})-pirrodinilo, -C(O)NH_2, -C(O)NH(alquilo C_1-C_6), C(O)N(alquilo C_1-C_6) (alquilo C_1-C_6), alcoxicarbonilo C_1-C_6, alcanoilo C_2-C_6, pirazolilo, pirrolilo, piridilo, furanilo, morfolinilo, o -SO_2-(alquilo C_1-C_6);

R' es H, alquilo C_1-C_6, o alcanoilo C_1-C_6, en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno,

R" es H o alquilo C_1-C_6, en donde los grupos se sustituyen opcionalmente con halógeno;

R_{16} es H o alquilo C_1-C_6;

R_{17} es alquilo C_1-C_6, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, pirazinilo, tienilo, alcoxi C_1-C_6, OH, feniloxi, piridiloxi, pirimidiloxi, piridaziloxi, piraziniloxi, tieniloxi, fenil alcoxi (C_{1-4}), fenil alquilo (C_1-C_6), tienil C_1-C_6 cicloalquilo, o fenil alquilo C_1-C_6, o -$NR_{18}R_{19}$, en donde la porciones cíclicas de cada uno de

los anteriores se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente alquilo, alcoxi, halo, CF_3, OCF_3, CN, NH_2, NH(alquilo), N(alquilo) (alquilo), CO_2H, o alcoxicarbonilo C_1-C_6;

R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenilo, piridilo, tienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil 1.1- dióxido, tetrahidro-tiopiranil 1.1 dióxido, isoxazolil o fenil alquilo (C_{1-4}), en donde la porciones cíclicas de cada uno son opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 grupos que son independientemente alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, CF_3 o OCF_3; o

R_6, R_7 y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo, que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, o OCF_3;

R_8 es H, halógeno, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, o

R_7 y R_8 son -O-CH_2CH_2-O-. o -O-CH_2;

R_9, es H halógeno, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 o CN.

4.Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R_2, R_{10} y R_{11} son simultáneamente H.

5.Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

R_3 es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3 o CN,

R_4 es halógeno, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, CF_3, OCF_3, -NHR', -NR'R", o alcanoilo C_{1-4},

$R_{3'}$ es H, $-SO_2$-NR'R", halógeno; o

R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo.

- En otro aspecto, la invención suministra compuestos de fórmula II-c, es decir, compuestos de fórmula II-b en donde

6.Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde

R_6 es H, alcoxi C_1-C_6, halógeno, CF_3, OCF_3, Benciloxi, feniloxi, alcoxicarbonilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, CN, alquenilo C_2-C_6, en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_{1-4},

R_7 es H, OH, alcoxi C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4}, CF_3, alcoxicarbonilo C_{1-4}, $C(O)NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$, fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_{1-4}, OCF_3, CN, tioalcoxi C_{1-4},

R_{16} es H o alquilo C_1-C_6;

R_{17} es alquilo C_1-C_6, fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, alcoxi C_1-C_6, OH, feniloxi, piridiloxi, pirimidiloxi, tieniloxi, fenil alcoxi (C_{1-4}), o $NR_{18}R_{19}$;

R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenilo, piridilo, tienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil 1,1-dióxido, tetrahidro-tiopiranil 1.1 Dióxido, o fenil alquilo (C_1-$_4$)

R_{30} y R_{31} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenilo, bencilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, o indolilo, o

R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o tiomorfolinil 1.1 dióxido, o

R_6, R_7, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo, que se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-$_4$, alcoxi C_1-$_4$, CF_3, o OCF_3;

R_6 es H, halógeno, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, o

R_7 y R_8 son $-O-CH_2CH_2-O-$, o $-O-CH_2-O-$; y

R_9 es H, halógeno, alcoxi C_1-C_2, alquilo C_1-C_2.

7.Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde

R_6 y R_8 son independientemente H, alquilo C_1-$_4$, halógeno, alquenilo C_2-C_6 alcoxi C_1-$_4$, o feniloxi en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con 1,

2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4}; y

R_7 es H, OH, alcoxi C_{1-4}, halógeno, alquilo C_{1-4}, CF_3, alcoxicarbonilo C_{1-4}, -$C(O)NR_{30}R_{31}$, -NHR', -NR'R", -$NR_{16}C(O)$-R_{17}, OCF_3, CN, tioalcoxi C_{1-4}.

8.Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde

n es 3;

R_3 es H, halógeno, alquilo C_1-C3, alcoxi C_1-C3, o CF_3 o CN,

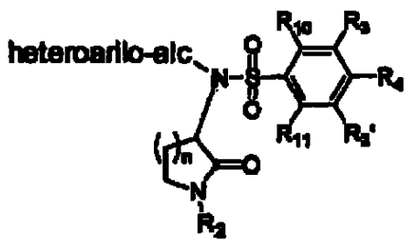
R_4 es halógeno, alcoxi C_{1-4}, CF_3, OCF_3, CN,-NHR',-NR'R", o alcanoilo C_{1-4}

$R_{3'}$ es H, o halógeno; o

R_4 y R_3, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo; y

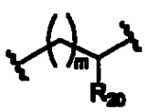
R_7 y R_8 son –O-CH_2CH_2-O-, -CH_2-O-.

9.Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, de fórmula



(III)

alc es



en donde

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

R_{20} es H o metilo;

heteroarilo es tienilo, piridilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, 1,2, 3-tiadiazolilo, indolilo, triazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, o imidazo[2,1-b] tiazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, fenil (alquilo C_1-C_6), feniloxi, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, -SO_2-fenilo, CN, tioalcoxi C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_1-C_6, -NR'R", piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, o tetrahidrofuranilo,

en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o CN;

en donde los grupos pirazolilo, imidazolilo, furanilo, y los grupos tienilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, o alquilo (C_{1-4});

en donde R' es H, alquilo C_1-C_6, o alcanoilo C_1-C_6, en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno,

en donde R" es H, o alquilo C_1-C_6, en donde los grupos se sustituyen opcionalmente con halógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde

R_2 es H, metilo, o bencilo; y

R_{10} y R_{11} son simultáneamente H.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde

R_3 es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, o CN,

R_4 es halógeno, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, CF_3, OCF_3, NHR'. -NR'R", o alcanoilo C_{1-4}, y

$R_{3'}$ es H, $-SO_2$-NR'R", o halógeno; o

R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo.

429

421

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

heteroarilo es tienilo, piridilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, 1, 2,3-tiadiazolilo, o triazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo, fenil (alquilo C_{1-4}), feniloxi, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, -SO_2-fenilo, CN, tioalcoxi C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4},-NR'R", piperidinilo, en donde los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o CN;

el pirazolilo, imidazolilo, furanilo, y los grupos tienilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, o alquilo (C_{1-4}).

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde

m es 0, 1, 2, o 3;

heteroarilo es indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, o imidazo [2,1-b] tiazolilo, en donde cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, fenilo,

bencilo, feniloxi, pirazolilo, -SO_2-fenilo, CN, tioalcoxi C_{1-4}, alcoxicarbonilo C_{1-4}, -NR'R", piperidinilo, en donde

los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, o 4 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o CN;

el pirazolilo, se sustituye opcionalmente con 1, o 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, CF_3, o alquilo (C_{1-4}).

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

R_1 es fenil (alquenilo C_2-C_6) o naftil (alquenilo C_2-C_6), en donde la porción cíclica de cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente

alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, CF_3, OCF_3, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolil alcoxi (C_1-C_6), piridil alcoxi (C_1-C_6), fenil alcoxi (C_{1-4}), oxazolil alcoxi (C_{1-4}), pirazolilalcoxi (C_{1-4}), feniloxi, alcoxicarbonilo C_1-C_6, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, -NHR', -NR'R", morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil S,S-Dióxido, piperidinilo, pirrolidinilo, fenilo, CN, -SO_2-fenilo, -(alquilo C_{1-4})-SO"-fenilo, OH, tioalcoxi C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o –O-SO_2-fenilo, en donde

el grupo heteroarilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o halógeno,

el grupo heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o halógeno, los grupos fenilo anteriores son opcionalmente

sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_{1-4},

R' es H, alquilo, o alcanoilo C_1-C_6, en donde la porción alquilo de los grupos alquilo y alcanoilo se sustituyen opcionalmente con halógeno, o alcoxi C_1-C_6,

R" es H o alquilo C_1-C_6, en donde los grupos se sustituyen opcionalmente con halógeno.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R_3 es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, o CN;

R_4 es halógeno, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", o alcanoilo C_{1-4},

$R_{3'}$ es H, $-SO_2$-NR'R", o halógeno; o

R_4 y $R_{3'}$ y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde

R_1 es fenil alquenilo (C_2-C_6) en donde la porción cíclica se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente

423

424

alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, CF_3, OCF_3, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiazolil alcoxi (C_{1-4}), piridil alcoxi (C_{1-4}), fenil alcoxi (C_{1-4}), oxazolil alcoxi (C_{1-4}), pirazolil alcoxi (C_{1-4}), feniloxi, alcoxicarbonilo C_{1-4}, -O-CH_2CH_2-O-,-O-CH_2- morfolinilo, NH_2, NH alquilo (C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), piperidinilo, pirrolidinilo, fenilo, CN, OH, tioalcoxi C_{1-4}, alquenilo C_2-C_6, en donde

el grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o halógeno,

el grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, o halógeno,

los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, o alcoxi C_{1-4}.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R_2 es H, metilo, o bencilo;

R_{10} y R_{11} son simultáneamente H; y

R_1 es fenilo (alquenilo C3-C_6) en donde la porción cíclica se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, CF_3, OCF_3, fenil alcoxi (C_{1-4}), feniloxi, alcoxicarbonilo C_{1-4}, -O-CH_2CH_2-O-, -O-CH_2-O-, NH_2, NH alquilo

(C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4}) (alquilo C_{1-4}), fenilo, CN, OH, tioalcoxi C_{1-4}, alquenilo C_2-C_6, en donde

los anteriores grupos fenilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_{1-4}, o alcoxi C_{1-4}.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde

R_2 es H; R_3 es H, halógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CF_3 o CN;

R_4 es halógeno, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', -NR'R", o alcanoilo C_{1-4},

$R_{3'}$ es H, o halógeno; o

R_4 y $R_{3'}$, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R_2 es H, metilo, o bencilo;

R_{10} y R_{11} son simultáneamente H;

R_3 es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, CF_3, o CN

R_4 es halógeno, alcoxi C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, CF_3, OCF_3, CN, -NHR', - NR'R" o alcanoilo C_{1-4},

R_3, es H, $-SO_2$-NR'R", o halógeno; o

R_4 y R_3, y los carbonos a los cuales ellos están adheridos forman un anillo benzo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde

R_1 es alquilo C_1-C_{14}, alquenilo C_2-C_{16}, o alquinilo C_2-C_8, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente OH, halógeno, alcoxi C_1-C_8, fenilo, naftilo, fenilalcoxi (C_{1-4}), feniloxi, fenil(C_{1-4}) alquilo, piridilo, tienilo, $-CO_2$-(alquilo C_1-C_8), -NR'R", tioalcoxi C_1-C_8, OH, $-N(R_{16})C(O)-R_{17}$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-NH-S-(O)_x-R_{25}$, -N(alquilo C_1-C_8), $-S(O)_x-R_{25}$, CN, o $-S(O)_x-R_{25}$,

en donde los grupos fenilo y naftilo se sustituyen opcionalmente con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente alcoxi C_1-C_8, alquilo C_1-C_8, o halógeno;

x es 0, 1, o 2;

R_{16} es H o alquilo C_1-C_6;

R_{17} es alquilo C_1-C_8, fenilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, pirazinilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo, alcox C_1-C_8, OH, feniloxi, piridiloxi, pirimidiloxi,

piridaziloxi, pirazíniloxi, tieniloxi, oxazoliloxi, tiazoliloxi, furaniloxi, fenil alcoxi (C_1-C_6), o -$NR_{18}R_{19}$;

R_{18} y R_{19} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenilo, piridilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil 1,1-dióxido, tetrahidro-tiopiranil 1,1-dióxido, o fenil alquilo (C_{1-4});

R_{25} es alquilo C_1-C_6, OH, $NR_{26}R_{27}$;

R_{26} y R_{27} son independientemente H, alquilo, fenil (alquilo C_{1-4}), fenilo, naftilo o piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo o quinolinilo; o

R_{26}, R_{27} y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un un anillo heterociclo alquilo, que contiene 2 a 7 átomos de carbono, y

R_{30} y R_{31} son independientemente H, alquilo C_1-C_6, fenilo, bencilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, o indolilo, o

R_{30}, R_{31}, y el nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un azepanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o tiomorfolinil 1,1-dióxido.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde

R_1 es cicloalquilo C_3-C_7 en donde la porción cíclica se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, OH, alcoxicarbonilo C_1-C_6, CO_2H, o alcoxi C_1-C_6.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde

R_1 es 4-oxo-4H-cromen-3-il(alquilo C_{1-4}), 2H-cromen-3-il(alquilo C_{1-4}), pirrolidinonil diona (alquilo C_{1-4}), isoindol-2-il diona (alquilo C_{1-4}), 1,3-dioxolan-2-il(alquilo C_{1-4}), dioxanil (alquilo C_{1-4}), o tetrahidropiran-2-il (alquilo C_{1-4}), en donde la porción cíclica de cada uno se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente alquilo C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, o halógeno; y

R_2 es H.

23. Una composición farmacéutica comprende un compuesto o sal de la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, solvente, adyuvante o excipiente, o una combinación de estos.

24. La invención también suministra un método para tratar un paciente que tiene, o para prevenir en un paciente la generación de una enfermedad o condición seleccionada de un grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer para ayudar a prevenir o retrasar el ataque de la enfermedad de Alzheimer, para tratar pacientes con daño cognitivo medio (MCI) y prevenir o retrasar el ataque de enfermedad de Alzheimer en aquellos que progresaría de MCI a AD, para tratar síndrome de Down, para tratar humanos que tienen hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, para tratar angiopatía amiloide cerebral y para prevenir sus consecuencias potenciales, es decir, hemorragias globulares simples y recurrentes, para tratar otras demencias degenerativas, incluyendo demencia de origen vascular y degenerativo mezclados, demencia

asociada con enfermedad de parkinson, demencia asociada con parálisis supra nuclear progresiva, demencia asociada con degeneración basal cortical, degeneración macular relacionada con la edad o el tipo de cuerpo leve difuso de la enfermedad de Alzheimer y que esté necesitado de tal tratamiento que comprenda la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

4-Cloro-N-(4-hidroxi-3-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

éster de 4-{[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-metil}-2-metoxi-fenilo de Ácido 4-Cloro-bencenosulfónico;

4-Cloro-4-Cloro-N-(4-Clorobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Butil-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-metoxi-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

(3,4-dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amida de ácido 7-Cloro-benzo [1,2,5] oxadiazol-4-sulfónico;

3-amida 1[(3,4-dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amida de ácido 4-Cloro-benceno-1,3-disulfónico 3-amida 1[(3,4-dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amida;

4-Ciano-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Bromo-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-4-fenoxi-bencenosulfonamida;

(3,4-dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amida de ácido 1-Oxa-2,3-diaza-ciclopenta [a] naftaleno-5-sulfónico;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-3-metil-N-(2- oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-terc-Butil-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-yodo-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-isocianato-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

3-Bromo-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

(3,4-dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amida de ácido Naftaleno-2-sulfónico;

939

431

3-Cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-fluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-3-fluoro-4-metil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

3,4-DiCloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

3-Cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

3,5-DiCloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N- (2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-3,4-dimetoxi-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-metil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-metanosulfonil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

metil éster de ácido 3-{4-[(3,4-Dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-sulfamoil]-fenil}-propiónico;

N-{4-[(3,4-Dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-sulfamoil]-fenil}-acetamida;

432

3-Cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-4-metil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida;

4-Acetil-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-{2-Cloro-4-[(3,4-dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-sulfamoil]-fenil}-acetamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida;

(3,4-dimetoxi-bencil)-(2-oxo-azepan-3-il) amida de ácido 2-(2,2,2-Trifluoro-Acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolino-7-sulfónico;

3-Ciano-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-fluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-3,4-difluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-(1,1-dimetil-propil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

440

433

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-isopropoxi-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-4-propil-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-oxazol-5-il-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-4-pirazol-1-il-bencenosulfonamida;

4-Bromo-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-fluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-2,5-difluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-3,5-difluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

(3,4-dimetoxi- bencil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amida de ácido Bifenil-4-sulfónico;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-2,3,4-trifluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-2,4,5-trifluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3,4-Dimetoxi-bencil)-4-isopropil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-ciclopropilmetil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-But-2-enil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-pentil-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-etil-Butil)-N-(2-oxo- azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-hexil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-metilsulfanil-propil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-heptil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-fenil-alil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-nonil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

metil éster de ácido 6-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-hexanoico;

4-Cloro-N-(2-metil-3-fenil-alil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(2-Benciloxi-etil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(2-Bromo-3-fenil-alil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

etil éster de ácido 4-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo- azepan-3-il)-amino]-3-metil-but-2-enoico;

4-Cloro-N-(2-etil-alil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,2-dimetil-propil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-isoButil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

metil (2-{[(4-Clorofenil)sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il]amino}etil)carbamato;

N-Butil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-metil-but-2-enil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-metil-Butil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-fenetil-bencenosulfonamida;

N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]bencenosulfonamida,

4-Cloro-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,4-dimetilbencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-metoxibencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-naftalen-2-ilmetil-N-(2-444 oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-yodo-bencil)-N-(2-oxo- azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(ciclohexilmetil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(4-fenoxiButil) bencenosulfonamida;

N-[4-(Benciloxi) Butil]-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(3-fenilpropil) bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(2E)-2-metil-3-fenilprop-2- en-1-il]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il] bencenosulfonamida;

444
437

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(3- fenilpropil) bencenosulfonamida;

N-[3-(Benciloxi) propil]-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

N-sec-Butil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

terc-Butilo de ((IS)-1-bencil-2-{[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} etil) carbamato;

ter-Butilo de ((1S)-2-([(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino}-1-metiletil) carbamato;

Éster terc-Butilo de ácido {2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-etil}-carbámico;

4-Cloro-N-(2,2-difenil-etil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-[3-(4-terc-Butil-fenil)-2-metil-propil]-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-metil-4-fenil-pentil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[3-(4-metoxi-fenil)-alil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-metilbut-2-en-1-il)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-prop-2-in-1-ilbencenosulfonamida

4-Cloro-N-isobutil-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[2-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) etil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(8-hidroxioctil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[3-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) propil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil) bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-decil-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

N2-[(4-Clorofenil) sulfonil]-N2-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] glicinamida;

4-Cloro-N-[4-(1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-inden-2-il) Butil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(6-metilheptil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

N-Butil-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[3-(4-metoxifenil) propil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

etil 6-{[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} hexanoato;

4-Cloro-N-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencil}-N-(2-oxo-azepan-3-il)-benceno sulfonamida;

4-Fluoro-N-[3-metoxi-4-(2-piridin-2-il-etoxi)-bencil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-[3-Metoxi-4-(2-piridin-2-il-etoxi)-bencil]-4-metil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

3,4-Difluoro-N-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencil}-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-{3-Metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencil}-N-(2-oxo-azepan-3-il)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida;

3-Fluoro-N-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencil}-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Fluoro-N-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencil}-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-{3-metoxi-4-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il) etoxi] bencil}-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

N-Bencil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(3-fenilpropil) bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(2E)-2-metil-3-fenilprop-2- en-1-il]-N-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-dodecil-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(2-feniletil) bencenosulfonamida;

etil 5-{[(4-Clorofenil) sulfonil (3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} pentanoato;

4-Cloro-N-(4-metilpentil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-metoxietil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

etil 4-{[(4-Clorofenil) sulfonil (3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} butanoato;

4-Cloro-N-(6,7-dihidroxi-3,7- dimetiloctil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-((S)-3,7-dimetiloct-6-enil)-N-((R)-2-oxoazepan-3-il) bencenosulfonamida;

N-but-3-en-1-il-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

Ácido (R)-3-(4-Cloro-N-(2-oxoazepan-3- il) fenilsulfonamido) propanoico;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N- [(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il] bencenosulfonamida;

N-bencil-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,4-dimetoxibencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il]-N- (3-fenilpropil) bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(2E)-2-metil-3-fenilprop-2- en-1-il]-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,4-dimetoxibencil)-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il] bencenosulfonamida;

N-(4-bromobencil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il]-N-[(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-metoxibencil)-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-[3R)-2-oxopiperidin-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,4-difluorobencil)-N-[(3R)-2-oxopiperidin-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-fluoro-4-metoxibencil)-N-3R)-2-oxopirrolidin-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,4-difluorobencil)-N-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il]-N-(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-metoxibencil)-N-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,4-dimetoxibencil)-N-[(3R)-2-oxopirrolidin-3-il] bencenosulfonamida;

N-(4-bromobencil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-xopirrolidin-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,4-dicloro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(6-metoxi-naftalen-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-isopropoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(5-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-piridin-2-ilmetil-bencenosulfonamida

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(4-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(5,7-dimetil-4-oxo-4H-cromen-3-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-Cloro-6-fluoro-2H-cromen-3-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[5-(2,4-difluoro-fenil)-furan-2-ilmetil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida

4-Cloro-N-(5-Cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[5-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-tiofen-2-ilmetil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3-Benciloxi-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-fenoxi-bencil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(4-fenoxi-bencil)-bencenosulfonamida;

metil éster de ácido 4-[[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-metil]-benzoico;

N-(4-Bromo-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,5-diCloro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-[4-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-bencil]-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(1-metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-6-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-metoxi-naftalen-1-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-isobutil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(4-[[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-metil}-fenil)-acetamida;

4-Cloro-N-(3-Cloro-4-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-{4-[Bis-(2-Cloro-etil)-amino]-bencil}-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

metil éster de ácido 3-[[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-metil]-benzoico;

4-Cloro-N-(2-morfolin-4-il-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4,6-dicloro-2H-cromen-3-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-tiofen-2-ilmetil-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,6-dicloro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-tiofen-3-ilmetil-bencenosulfonamida;

N-(3-Bromo-4-fluoro-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(5-Bromo-2-fluoro-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-tiazol-2-ilmetil-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2'-metil-bifenil-4-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-yodo-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3-Bromo-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,6-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,3-diCloro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-Bifenil-4-ilmetil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(4-terc-Butil-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(4-Benciloxi-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-[1,2,3] tiadiazol-4-ilmetil- bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(l-metil-1H-indol-3-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(1-Bencil-1H-indol-3-ilmetil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-metil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(1-Bencenosulfonil-1H-pirrol-2-ilmetil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(1-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(5-etil-furan-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4,5-dimetil-furan-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(5-ciano-6-metilsulfanil-piridin-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida

4-Cloro-N-(4-metil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

metil éster de ácido 5-[[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-metil]-1-metil-1H-pirrole-2-carboxílico;

N-(2-Bromo-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-metil-benzo [b] tiofen-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-metil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,4-difluorobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

N-(bifenil-2-ilmetil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-yodobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[3-(4-fluorofenoxi) bencil]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,5-difluorobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,5-dimetoxibencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-cianobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,4-difluorobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-{2-[(fenilsulfonil) metil] bencil} bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[4-(trifluorometoxi) bencil] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-naftilmetil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

N-Bifenil-2-ilmetil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-Clorobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-cianobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-[3-(trifluorometoxi) bencil] bencenosulfonamida;

457
450

4-Cloro-N-(4-fluorobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-Clorobencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(2E)-3,7-dimetilocta-2,6-dien-1-il]-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-furan-2-ilmetil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-furan-3-ilmetil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-ciano-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,4-dimetil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,5-dimetil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(1-dimetilamino-1H-pirrol-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-Cloro-l-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-Benzofuran-2-ilmetil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(2,4,5-trimetil-bencil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-isopropil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(2,4,6-trimetil-bencil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-dimetilamino-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-Benzo [1, 3] dioxol-5-ilmetil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-etoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-etoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-metoxi-2-metil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-naftalen-1-ilmetil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-quinolin-2-ilmetil-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-quinolin-3-ilmetil-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(4-oxo-4H-cromen-3-ilmetil)-bencenosulfonamida;

N-(4-Bromo-tiofen-2-ilmetil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(2-piperidin-1-il-tiazol-5-ilmetil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-fenoxi-tiofen-2-ilmetil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(5-Cloro-3-metil-l-fenil-1H-pirazol-4-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,5-di-terc-Butil-4-hidroxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-indol-3-ilmetil]-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,5-dibromo-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

460
453

4-Cloro-N-(2,3-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(6-Cloro-imidazo [2,1-b] tiazol-5-ilmetil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-metilsulfanil-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,3-difluoro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(5-etil-tiofen-2-ilmetil)-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-vinil-bencil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-fluoro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-metilbutil)-N-[(3R)-2- oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il]-N-(3-fenoxipropil) bencenosulfonamida;

metil 4-({[(4-Clorofenil) sulfonil [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzoato;

N-(2-bromobencil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

N-(4-bromobencil)-4-Cloro-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

metil 3-({[(4-Clorofenil) sulfonil] [(3R)-2-oxoazepan-3-il] amino} metil) benzoato;

4-Cloro-N-(2-metilbencil)-N-[(3R)-2-oxoazepan-3-il] bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-fluoro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-ciano-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-Cloro-bencil)-N-(2-oxo- azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-Cloro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,4-difluoro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-metil-3-fenil-alil)-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(4-Bromo-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-bencenosulfonamida;

962
455

4-Cloro-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-N-(3-fenil-alil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-(2-oxo-piperidin-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3-fluoro-4-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-N-(3-fenil-alil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-metoxi-bencil)-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,4-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(4-Bromo-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-N-(3-fenil-propil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-metil-3-fenil-alil)-N-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-bencenosulfonamida;

N-(3-Benciloxi-propil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

463
456

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,5-difluoro-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[3-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(8-hidroxi-octil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(6-metil-heptil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(4-metil-pentil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-Butil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

N-But-3-enil-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-prop-2-inil-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro- isoindol-2-il)-propil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,5-dimetoxi-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-fenoxi-propil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(6,7-dihidroxi-3,7-dimetil-octil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

etil éster de ácido 6-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-hexanoico;

4-Cloro-N-dodecil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

etil éster ácido de 4-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-butírico;

4-Cloro-N-[1,3] dioxolan-2-ilmetil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3-trifluorometoxi-bencil)-bencenosulfonamida;

N-(2-Bencenosulfonilmetil-bencil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-metoxi-etil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(4-fenoxi-Butil)-bencenosulfonamida;

N-(4-Benciloxi-Butil)-4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-[3-metoxi-4-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-bencil]-N-(2-oxo- azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

etil éster de ácido 5-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-pentanoico;

4-Cloro-N-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3,7-dimetil-oct-6-enil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(2-oxo-azepan-3-il)-N-(3,7,11-trimetil-dodeca-2,6,10-trienil)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-decil-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

4-Cloro-N-(3, 7-dimetil-octa-2,6-dienil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

metil éster de ácido {2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-etil}-carbámico ;

terc-Butil éster de ácido {2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-1-metil-etil}-carbámico;

4-Cloro-N-(2-ciano-bencil)-N-(2-oxo-azepan-3-il)-bencenosulfonamida;

Ácido 3-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo-azepan-3-il)-amino]-propiónico;

2-[(4-Cloro-bencenosulfonil)-(2-oxo- azepan-3-il)-amino]-acetamida; o sales farmacéuticamente aceptables de esta.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
.../US2004/035951

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D223/12 C07D211/56 C07D207/14 C07D401/12 C07D403/12
C07D409/12 C07D413/12 C07D417/12 C07D498/04 C07D471/04
A61K31/55 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/013527 A (SCHERING CORPORATION) 20 February 2003 (2003-02-20) examples; tables 1,3,7	1-25
A	WO 03/066592 A (SCHERING CORPORATION; PHARMACOPEIA, INC) 14 August 2003 (2003-08-14) examples	1-25
A	WO 00/50391 A (MERCK & CO., INC; BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; SMITH, DAVID, W; MUNOZ) 31 August 2000 (2000-08-31) cited in the application examples	1-25

-/-

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 March 2005	30/03/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Manegaki, F

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No
.../US2004/035951

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEIFFERT, D. ET AL: "Presenilin-1 and -2 are molecular targets for gamma-secretase" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 275, no. 44, 2000, pages 34086-34091, XP002321207 cited in the application table 1; compounds A-G	1-25

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/035951

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 24 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
.../US2004/035951

469
462

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03013527 A	20-02-2003	CA 2455861 A1	20-02-2003
		EP 1411944 A1	28-04-2004
		JP 2005504042 T	10-02-2005
		MX PA04001016 A	27-05-2004
		WO 03013527 A1	20-02-2003
		US 2003216380 A1	20-11-2003
WO 03066592 A	14-08-2003	AU 2003210865 A1	02-09-2003
		BR 0307492 A	23-11-2004
		CA 2478423 A1	14-08-2003
		EP 1472223 A1	03-11-2004
		WO 03066592 A1	14-08-2003
		US 2004048848 A1	11-03-2004
		US 2004171614 A1	02-09-2004
WO 0050391 A	31-08-2000	AU 773273 B2	20-05-2004
		AU 3241000 A	14-09-2000
		BR 0008965 A	26-02-2002
		CA 2366919 A1	31-08-2000
		CN 1348442 A	08-05-2002
		CZ 20013000 A3	13-02-2002
		EP 1159263 A1	05-12-2001
		HU 0201020 A2	29-07-2002
		JP 2002537376 A	05-11-2002
		NO 20014135 A	27-09-2001
		NZ 514453 A	29-04-2003
		PL 349781 A1	09-09-2002
		WO 0050391 A1	31-08-2000
		ZA 200106646 A	13-11-2002

463

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item		Expediente No 06-051737	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA X	1	✓
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

ANTES FIRMA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 36,154
FECHA : MAYO 15 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-051731- -00000-0000
Fec: 2006-05-30 17:40:47 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE(YII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios: 472

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54982575	15/05/2006	47,972,500.00

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	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Colo 13170 - 841-001-7

465
475

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-051731- -00000-0000
Fec: 2008-05-30 17:40:47 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTE(VI)
Evs: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios: 472

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ( ) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Descripción de la invención.	( )	( )
-Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: _____

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

474
466

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELAN PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	6 51731
	Solicitud internacional	US2004/035951
	Fecha inicio fase nacional	29/05/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	8801

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 AGO. 2006
adpa11