

BT



Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

*DIN
NOR*

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-129343

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PREPARACIÓN Y USO DE COMPUESTOS COMO INHIBIDORES DE
PROTEASAS

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION Y PHARMACOEPIA, INC.

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530,
E.U.A. y 3000 Eastpark Boulevard, Cranbury, NJ 08512 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 06 de Diciembre de 2007

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

Junio 20 P2007/000199

1 **SOLICITUD DE:** 14 ene. 2008

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 **SOLICITANTE (71)**

Nombre: SCHERING CORPORATION Y PHARMACOPEIA, INC
Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A. y 3000 Eastpark Boulevard, Cranbury, New Jersey 08512, E. U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

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

3 **REPRESENTANTE O APODERADO**

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

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 79.782.747 Btá TP 74.295

4 **INVENTOR (ES) (72)**

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

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/022919 Fecha Junio 12, 2006
Publicación Internacional No. WO 2006/138265 Fecha Diciembre 28, 2006

6 **Título (54)** PREPARACIÓN Y USO DE COMPUESTOS COMO INHIBIDORES DE PROTEASAS

7 **Clasificación Internacional (51):** A61K 31/519, A61K 31/4035, C07D 487/04, A61P 33/00, A61P 25/28, A61P 9/00, A61P 31/18

(8) Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>Junio 14, 2005</u>	<u>60/690.541</u>

9 **Comprobante de pago No.** 07-98.629 **Fecha:** Diciembre 4 de 2007

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. **Ver Expediente 06-057.472. Adjunto Copia Simple**

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/ US2006/022919

3

ANDREW STAMFORD,
27 Overlook Road,
Chatham Township, New Jersey 07928
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Australiana

GUOQING LI,
19 Waters Lane,
Belle Mead, New Jersey 08502
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

WILLIAM J. GREENLEE,
115 Herrick Avenue,
Teaneck, New Jersey 07666
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

ZHAONING ZHU,
6 Cypress Court,
Plainsboro, New Jersey 08536
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

BRIAN MCKITTRICK,
14 Millbrook Road,
New Vernon, New Jersey 07976
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

ROBERT MAZZOLA,
6 Greenwich Church Road,
Stewartsville, New Jersey 08886
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

YING HUANG,

8 Ivy Terrace,
East Brunswick, New Jersey 08816
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

TAO GUO,

1606 Dahlia Circle,
Dayton, New Jersey 08810
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

THUY X. H. LE,

16 Black Gum Drive,
Monmouth Junction, New Jersey 08852
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estaunidense

GANG QIAN,

59 Colleen Court,
Kendall Park, New Jersey 08824
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

YUEFEI SHAO,

38 York Drive,
Princeton, New Jersey 08540
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-129343- -00000-0000

Fecha: 2007-12-06 16:15:23 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 287

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 98,629
FECHA : DICIEMBRE 4 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68286500	03/12/2007	6,123,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PCT/US2006/022919

CN06359

6/8

6

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application SCHERING CORPORATION is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from STAMFORD, Andrew to SCHERING CORPORATION, dated 09 June 2006 (09.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from LI, Guoqing to SCHERING CORPORATION, dated 09 June 2006 (09.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from GREENLEE, William, J. to SCHERING CORPORATION, dated 09 June 2006 (09.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from ZHU, Zhaoning to SCHERING CORPORATION, dated 09 June 2006 (09.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from MCKITTRICK, Brian to SCHERING CORPORATION, dated 09 June 2006 (09.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from MAZZOLA, Robert to SCHERING CORPORATION, dated 09 June 2006 (09.06.2006)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from HUANG, Ying to SCHERING CORPORATION, dated 09 June 2006 (09.06.2006)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application SCHERING CORPORATION is entitled to claim priority of earlier application No. 60/690,541 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from STAMFORD, Andrew to SCHERING CORPORATION, dated 09 June 2006 (09.06.2006)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from LI, Guoqing to SCHERING CORPORATION, dated 09 June 2006 (09.06.2006)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from GREENLEE, William, J. to SCHERING CORPORATION, dated 09 June 2006 (09.06.2006)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from ZHU, Zhaoning to SCHERING CORPORATION, dated 09 June 2006 (09.06.2006)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from MCKITTRICK, Brian to SCHERING CORPORATION, dated 09 June 2006 (09.06.2006)

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

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SCHERING CORPORATION

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

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

PODER DE REPRESENTACIÓN

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

CERTIFICADO NOTARIAL

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

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

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

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para
confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

APOSTILLE

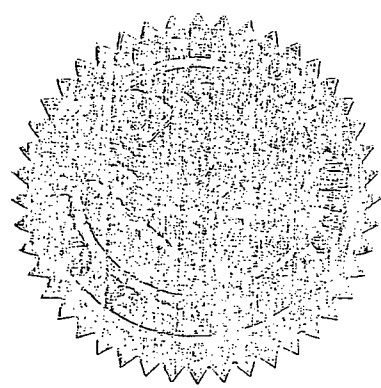
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- 1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
- 2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE
- 3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

CERTIFIED

- 5. AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003
- 7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
- 8. NO. A180345
- 9. SEAL/STAMP:
- 10. SIGNATURE

John E McCormac



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION

domiciled in

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

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

Poder

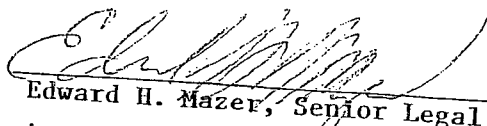
El suscrito,

domiciliado en

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

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

Signature/Firma:



Edward H. Mazer, Senior Legal Director

Date/Fecha:

August 7, 2003

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

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, August 7, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That Edward H. Mazer

of legal age and domiciled in

119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A.

signed the foregoing document.

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

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

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

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

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

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

4. Que

con sede principal ubicada en

New Jersey 07033-0530, U.S.A. está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

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

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

PUBLIC (Signature):

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

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

PODER DE REPRESENTACIÓN DE PHARMACOEPIA, INC.

PHARMACOEPIA, INC, una compañía con oficinas principales en el número 300 Eastpark Boulevard, por el presente otorga a Carlos R. Olarte y a Ana María Frieri, poder relacionado con patentes, modelos de utilidad y diseños industriales.

Firmado /cargo: Michael G. Lenahan, Vicepresidente Ejecutivo y Asesor General el 17 de septiembre de 2003.

Ciudad, país: Cranbury, Nueva Jersey, Estados Unidos de América.

Este poder de representación es nuestra autorización para presentar una solicitud de patente titulada:

"3,4- Di-sustituido Ciclobuteno-1,2- Diones como CXC antagonistas receptores de chemokina"

("3,4- Di-substituted Cyclobutene-1,2- Diones as CXC chemokine receptor antagonists)."

CERTIFICACION NOTARIAL

El 17 de septiembre de 2003 la suscrita notaria Salma Cuadrado certifica que:

1. Michael G. Lenahan, de Pharmacoepia, Inc. mayor y domiciliada en el Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos, firmó el documento anterior

2 en su caracter de Vicepresidente Ejecutivo/Asesor General de Pharmacoepia, Inc.

3- Pharmacoepia, Inc. tiene sede principal en el no. 3000 Eastpark Boulevard Cranburry, Nueva Jersey, 08512, Estados Unidos.

4. El otorgante y tiene la capacidad legal para firmar el instrumento.

5. El otorgante firmó el instrumento anterior basado en los siguientes documentos: Este poder de representación es nuestra autorización para presentar una solicitud de patente titulada:

"3,4- Di-sustituido Ciclobuteno-1,2- Diones como CXC antagonistas receptores de chemokina"

("3,4- Di-substituted Cyclobutene-1,2- Diones as CXC chemokine receptor antagonists)."

Firma de la Notaria Salma Cuadrado-

Sello en alto relieve y otro azul de Salma Cuadrado - notario público de Nueva Jersey. Sus funciones vencen el junio __- 200_- ilegible. Sello en alto relieve

Es traducción del inglés con copia para la traductora. Bogotá, octubre 28- 2003

Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

COMO NOTARIO QUE DE ESTE
FICILLO HAZO CONSTAR QUE ESTA
OTORGADA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE ME TENDO A LA VISTA.

10 NOV 2003

BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
CALLE MANUEL DE BAUTISTA
PUERTA ONCE (11)

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

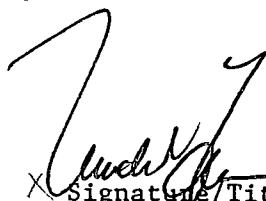
www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned, Michael G. Lenahan of
PHARMACOPEIA, INC.

domiciled in
1000 Eastpark Boulevard
Cranbury, New Jersey, 08512
U.S.A.

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



X Signature/Title: Michael G. Lenahan, Executive Vice President and General Counsel
X Date/Fecha: September 17, 2003

X City/Country/Ciudad, Pais: Cranbury, New Jersey, USA

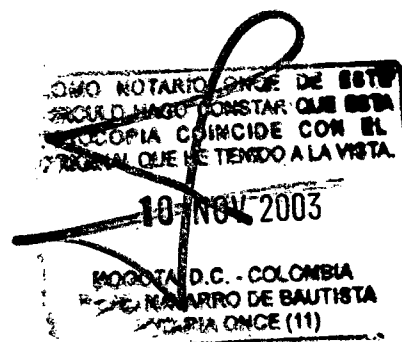
THIS POWER OF ATTORNEY IS OUR
AUTHORIZATION TO FILE A PATENT APPLICATION
ENTITLED: "3,4-DI-SUBSTITUTED CYCLOBUTENE-1,2-DIONES AS CXC CHEMOKINE
RECEPTOR ANTAGONISTS"

Poder

El suscrito,

domiciliado en

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, September 17, 2003,

The undersigned Notary Public certifies:
Michael G. Lenahan of

1. That PHARMACOPEIA, INC.

of legal age and domiciled in the state
of New Jersey, U.S.A.,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive VP and Gen. Counsel
of Pharmacoepia, Inc.

3. That PHARMACOPEIA, INC.
having its principal place of business located in
3000 Eastpark Boulevard, Cranbury,
New Jersey, 08512, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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

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

THIS POWER OF ATTORNEY IS OUR
AUTHORIZATION TO FILE A PATENT APPLICATION
ENTITLED: "3,4-DI-SUBSTITUTED CYCLOBUTENE-1,2-DIONES AS CXC CHEMOKINE
RECEPTOR ANTAGONISTS"

X NOTARY PUBLIC (Signature):

X SEAL (optional)

Salma Cuadrado

SALMA CUADRADO
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Jan 13, 2006

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

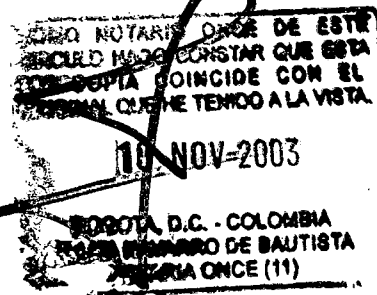
2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

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

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

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



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 December 2006 (28.12.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/138265 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2006/022919

(22) International Filing Date: 12 June 2006 (12.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/690,541 14 June 2005 (14.06.2005) US

(71) Applicants (for all designated States except US): **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US). **PHARMACOEPIA DRUG DISCOVERY, INC.** [US/US]; 3000 Eastpark Boulevard, Cranbury, New Jersey 08512 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **STAMFORD, Andrew** [AU/US]; 27 Overlook Road, Chatham Township, New Jersey 07928 (US). **LI, Guoqing** [CN/US]; 19 Waters Lane, Belle Mead, New Jersey 08502 (US). **GREENLEE, William, J.** [US/US]; 115 Herrick Avenue, Teaneck, New Jersey 07666 (US). **ZHU, Zhaoning** [US/US]; 6 Cypress Court, Plainsboro, New Jersey 08536 (US). **MCKITTRICK, Brian** [US/US]; 14 Millbrook Road, New Vernon, New Jersey 07976 (US). **MAZZOLA, Robert** [US/US]; 6 Greenwich Church Road, Stewartsville, New Jersey 08886 (US). **HUANG, Ying** [CN/US]; 8 Ivy Terrace, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). **GUO, Tao** [US/US]; 1606 Dahlia Circle, Dayton, New Jersey 08810 (US). **LE, Thuy X. H.** [US/US]; 16 Black Gum Drive, Monmouth Junction, New Jersey 08852 (US). **QIAN, Gang** [CN/US]; 59 Colleen Court, Kendall Park, New Jersey 08824 (US). **SHAO, Yuefei** [CN/US]; 38 York Drive, Princeton, New Jersey 08540 (US).

(74) Agent: **RUSSELL, Mark, W.**; SCHERING-PLOUGH CORPORATION, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

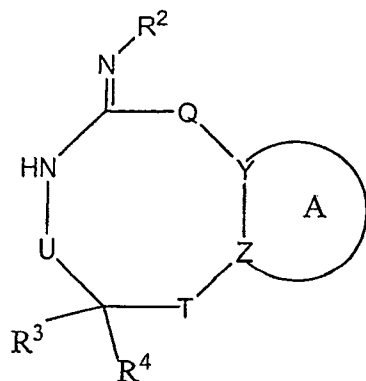
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

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

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

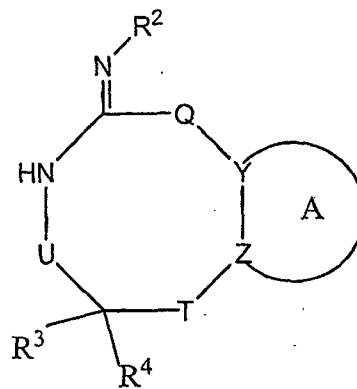
(54) Title: THE PREPARATION AND USE OF COMPOUNDS AS PROTEASE INHIBITORS



(57) Abstract: Disclosed are compounds of the formula (I) or a stereoisomer, tautomer, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Q is a bond or -N(R⁵); T is a bond, -O-, -C(O)-; S, -N(R⁵)-, or -C(R⁶, R⁷)-; U is a bond or -C(R⁶)(R⁷)-; Y is C or N; Z is C or N; ring A, including variables Y and Z, is a three to nine membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl, and heteroaryl ring having 0 to 4, preferably 0 to 2, heteroatoms independently selected from the group consisting of O, S, N and -N(R)-, wherein ring A is unsubstituted or substituted with 1 to 5 independently selected R¹ moieties and/or oxo when ring A is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl; and R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁷ are as defined in the specification; pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula (I) and the method of inhibiting aspartyl protease, and in particular, the methods of treating cardiovascular diseases, cognitive and neurodegenerative diseases.

ABSTRACT

Disclosed are compounds of the formula I



or a stereoisomer, tautomer, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

Q is a bond or $-N(R^5)-$;

T is a bond, $-O-$, $-C(O)-$; S, $-N(R^5)-$, or $-C(R^6R^7)-$;

U is a bond or $-C(R^6)(R^7)-$

Y is C or N;

Z is C or N;

ring A, including variables Y and Z, is a three to nine membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclcyl, heterocyclenyl, aryl, and heteroaryl ring having 0 to 4, preferably 0 to 2, heteroatoms independently selected from the group consisting of O, S, N and $-N(R)-$, wherein ring A is unsubstituted or substituted with 1 to 5 independently selected R^1 moieties and/or oxo when ring A is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclcyl or heterocyclenyl;

and R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^6 , R^7 and R^7 are as defined in the specification; pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula I and the method of inhibiting aspartyl protease, and in particular, the methods of treating cardiovascular diseases, cognitive and neurodegenerative diseases.

THE PREPARATION AND USE OF COMPOUNDS
AS PROTEASE INHIBITORS

5 **FIELD OF THE INVENTION**

 This invention relates to heterocyclic compounds, which function as aspartyl protease inhibitors, their preparation, pharmaceutical compositions comprising said compounds, their use in the treatment of cardiovascular diseases, cognitive and neurodegenerative diseases, and their use as inhibitors of the Human Immunodeficiency Virus, plasmepsins, cathepsin D and protozoal enzymes.

10 **BACKGROUND**

 There are a number of aspartic proteases known to date, including pepsin A and C, renin, BACE, BACE 2, Napsin A, and cathepsin D, which have been implicated in pathological conditions.

 The role of renin-angiotensin system (RAS) in regulation of blood pressure and fluid electrolyte has been well established (Oparil, S, et al. N Engl J Med 1974; 291:381-401/446-57). The octapeptide Angiotensin-II, a potent vasoconstrictor and stimulator for release of adrenal aldosterone, was processed from the precursor decapeptide Angiotensin-I, which in turn was processed from angiotensinogen by the renin enzyme. Angiotensin-II was also found to play roles in vascular smooth muscle cell growth, inflammation, reactive oxygen species generation and thrombosis, influence atherogenesis and vascular damage. Clinically, the benefit of interruption of the generation of angiotensin-II through antagonism of conversion of angiotensin-I has been well known and there are a number of ACE inhibitor drugs on the market. The blockade of the earlier conversion of angiotensinogen to angiotensin-I, i.e. the inhibition of renin enzyme, is expected to have similar but not identical effects. Since renin is an aspartyl protease whose only natural substrate is angiotensinogen, it is believed that there would be less frequent adverse effect for controlling high blood pressure and related symptoms regulated by angiotensin-II through its inhibition.

 Another protease, Cathespin-D, is involved in lysosomal biogenesis and protein targeting, and may also be involved in antigen processing and presentation of peptide fragments. It has been linked to numerous diseases including, Alzheimer's, disease, connective tissue disease, muscular dystrophy and breast cancer.

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease that is ultimately fatal. Disease progression is associated with gradual loss of cognitive function related to memory, reasoning, orientation and judgment. Behavioral changes including confusion, depression and aggression also manifest as the disease progresses. The cognitive and behavioral dysfunction is believed to result from altered neuronal function and neuronal loss in the hippocampus and cerebral cortex. The currently available AD treatments are palliative, and while they ameliorate the cognitive and behavioral disorders, they do not prevent disease progression. Therefore there is an unmet medical need for AD treatments that halt disease progression.

Pathological hallmarks of AD are the deposition of extracellular β -amyloid ($A\beta$) plaques and intracellular neurofibrillary tangles comprised of abnormally phosphorylated protein tau. Individuals with AD exhibit characteristic $A\beta$ deposits, in brain regions known to be important for memory and cognition. It is believed that $A\beta$ is the fundamental causative agent of neuronal cell loss and dysfunction which is associated with cognitive and behavioral decline. Amyloid plaques consist predominantly of $A\beta$ peptides comprised of 40 – 42 amino acid residues, which are derived from processing of amyloid precursor protein (APP). APP is processed by multiple distinct protease activities. $A\beta$ peptides result from the cleavage of APP by β -secretase at the position corresponding to the N-terminus of $A\beta$, and at the C-terminus by γ -secretase activity. APP is also cleaved by α -secretase activity resulting in the secreted, non-amyloidogenic fragment known as soluble APP.

An aspartyl protease known as BACE-1 has been identified as the β -secretase activity responsible for cleavage of APP at the position corresponding to the N-terminus of $A\beta$ peptides.

Accumulated biochemical and genetic evidence supports a central role of $A\beta$ in the etiology of AD. For example, $A\beta$ has been shown to be toxic to neuronal cells in vitro and when injected into rodent brains. Furthermore inherited forms of early-onset AD are known in which well-defined mutations of APP or the presenilins are present. These mutations enhance the production of $A\beta$ and are considered causative of AD.

Since $A\beta$ peptides are formed as a result β -secretase activity, inhibition of BACE-1 should inhibit formation of $A\beta$ peptides. Thus inhibition of BACE-1 is a

therapeutic approach to the treatment of AD and other cognitive and neurodegenerative diseases caused by A β plaque deposition.

Human immunodeficiency virus (HIV), is the causative agent of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Traditionally, a major target for researchers has been HIV-1 protease, an aspartyl protease related to renin. It has been clinically demonstrated that compounds such as indinavir, ritonavir and saquinavir which are inhibitors of the HIV aspartyl protease result in lowering of viral load. As such, the compounds described herein would be expected to be useful for the treatment of AIDS.

In addition, Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) is a human retrovirus that has been clinically associated with adult T-cell leukemia and other chronic diseases. Like other retroviruses, HTLV-I requires an aspartyl protease to process viral precursor proteins, which produce mature virions. This makes the protease an attractive target for inhibitor design. (Moore, et al. Purification of HTLV-I Protease and Synthesis of Inhibitors for the treatment of HTLV-I Infection, 55th Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society, Atlanta, GA, US November 16-19, 2003 (2003), 1073. CODEN; 69EUCH Conference, AN 2004:137641 CAPLUS.)

Plasmepsins are essential aspartyl protease enzymes of the malarial parasite. Compounds for the inhibition of aspartyl proteases plasmepsins, particularly I, II, IV and HAP, are in development for the treatment of malaria. (Freire, et al. WO 2002074719. Na Byoung-Kuk, et al. Aspartic proteases of Plasmodium vivax are highly conserved in wild isolates Korean Journal of Parasitology (2004 June), 42(2) 61-6. Journal code: 9435800.) Furthermore, compounds used to target aspartyl proteases plasmepsins (e.g. I, II, IV and HAP), have been used to kill malarial parasites, thus treating patients thus afflicted. Certain compounds also exhibited inhibitory activity against Cathespin D.

Compounds that act as aspartyl protease inhibitors are described, for example in application USSN 11/010,772, filed on December 13, 2004, herein incorporated by reference.

WO/9304047, herein incorporated by reference, describes compounds having a quinazolin-2-(thi)one nucleus. The document alleges that the compounds described therein are inhibitors of HIV reverse transcriptase.

US Publication No. US 2005/0282826 A1, herein incorporated by reference, describes diphenylimidazopyrimidine or -imidazole amines, which are said to be

20

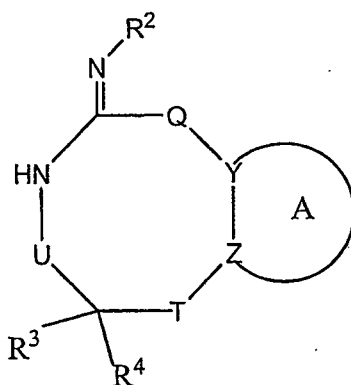
useful for the therapeutic treatment, prevention or amelioration of a disease or disorder characterized by elevated β -amyloid deposits or β -amyloid levels in a patient. Disease states mentioned in the publication include Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, Down's syndrome, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis of the Dutch type, cerebral amyloid angiopathy and degenerative dementia.

US Publication No. US 2005/0282825 A1, herein incorporated by reference, describes amino-5,5-diphenylimidazolones, which are said to be useful for the therapeutic treatment, prevention or amelioration of a disease or disorder characterized by elevated β -amyloid deposits or β -amyloid levels in a patient. Disease states mentioned in the publication include Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, Down's syndrome, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis of the Dutch type, cerebral amyloid angiopathy and degenerative dementia.

Other publications that disclosed compounds that are useful for treating Alzheimer's disease include WO 2006/044492, which discloses spiropiperidine compounds that are said to be inhibitors of β -secretase, and WO 2006/041404, which discloses substituted amino compounds that are said to be useful for the treatment or prophylaxis of $A\beta$ related pathologies. Both these publications are incorporated by reference.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds having the structural formula I



I

or a stereoisomer, tautomer, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

Q is a bond or $-N(R^5)-$;

T is a bond, $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-N(R^5)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ or $-C(R^6R^7)-$;

U is a bond or $-C(R^6)(R^7)-$;

Y is C or N;

Z is C or N;

ring A, including variables Y and Z, is a three- to nine- membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl, and heteroaryl ring having 0 to 7, preferably 0 to 4, heteroatoms independently selected from the group consisting of O, S, N and $-N(R)-$, wherein ring A is unsubstituted or substituted with 1 to 5 independently selected R¹ moieties and/or oxo when ring A is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl;

where,

R is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, arylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylcycloalkyl, $-OR^{15}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, and $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$;

R¹ is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl,

heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₀₋₂R¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), and -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶;

and optionally:

- i) when ring A is disubstituted with two R¹ groups on the same carbon atom, the two R¹ groups together with the ring carbon atom form a 3- to 7-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring having 0 to 4, preferably 0 to 2, heteroatoms, independently selected from the group consisting of O, N, S, or -N(R)-, which is optionally substituted by 1 to 5 R¹⁴ groups; or
- ii) when ring A is disubstituted with either: a) two R¹ groups; or b) a R group and a R¹ group, the two R¹ groups or the R group and R¹ group together with the ring A atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl or heteroaryl ring having 0 to 4, preferably 0 to 2 heteroatoms, independently selected from the group consisting of O, N, S, or -N(R)-, which is optionally substituted by 1 to 5 R¹⁴ groups;

R² is independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroaryl/cycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroaryl/heterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroaryl/cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroaryl/heterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroaryl/cycloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroaryl/heterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, -OR¹⁵, -CN, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁹, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -NO₂, -N=C(R⁸)₂ and -N(R⁸)₂;

R³, R⁴, R⁶ and R⁷ are independently selected from the group consisting of

H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylcyaloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcyaloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcyaloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, halo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ and $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$;

and optionally,

(i) R^3 and R^4 , together with the carbon to which they are attached, form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl or heteroaryl ring having 0 to 3 heteroatoms independently selected from the group consisting of O, N, S, and $-\text{N}(\text{R})-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups and/or oxo, when said ring is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl ring;

(ii) R^6 and R^7 , together with the carbon to which they are attached form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl or heteroaryl ring having 0 to 3 heteroatoms independently selected from the group consisting of O, N, S, or $-\text{N}(\text{R})-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups and/or oxo, when said ring is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl ring;

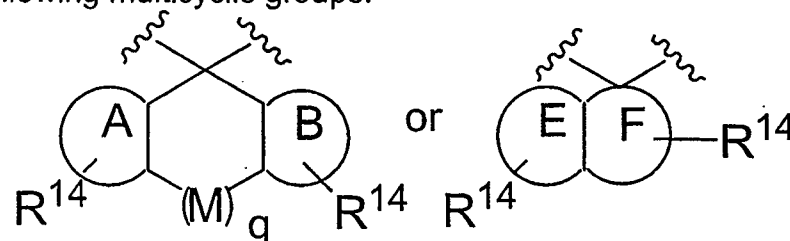
(iii) when U is $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$, R^3 and R^6 together with the carbon atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl or heteroaryl ring having 0 to 4, preferably 0 to 2 heteroatoms, independently selected from the group consisting of O, N, S, or $-\text{N}(\text{R})-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups and/or oxo when said ring is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl ring;

(iv) when T is $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$, R^3 and R^6 together with the carbon atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl or heteroaryl ring having 0 to 4,

preferably 0 to 2 heteroatoms, independently selected from the group consisting of O, N, S, or $-N(R)-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups and/or oxo when said ring is a cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl ring;

5 (v) when T is $-N(R^5)-$, R^3 and R^5 together with the atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered heterocyclyl, heterocyclenyl, heteroaryl ring having 1 to 4, preferably 1 to 2, heteroatoms, independently selected from the group consisting of O, N, S, or $-N(R)-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups and/or by oxo when said ring is heterocyclyl, or
10 a heterocyclenyl ring; or

(vi) a) R^3 and R^4 , together with the carbon to which they are attached, or b) R^6 and R^7 , together with the carbon to which they are attached, form one of the following multicyclic groups:



15

wherein:

M is independently $-(CH_2)-$, $-S-$, $-N(R^{19})-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, or $-C(O)-$;
q is 0, 1, or 2;
20 A and B are independently aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocyclyl;
E is aryl or heteroaryl; and
F is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl

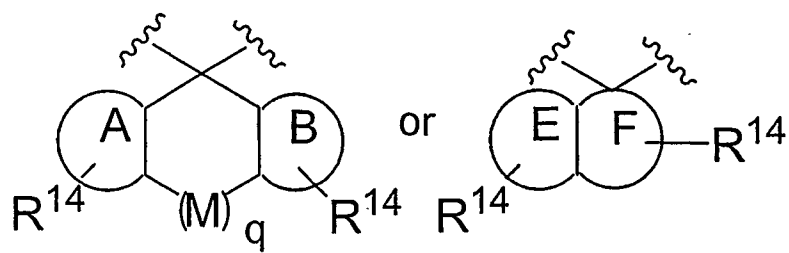
25

provided that there are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system and

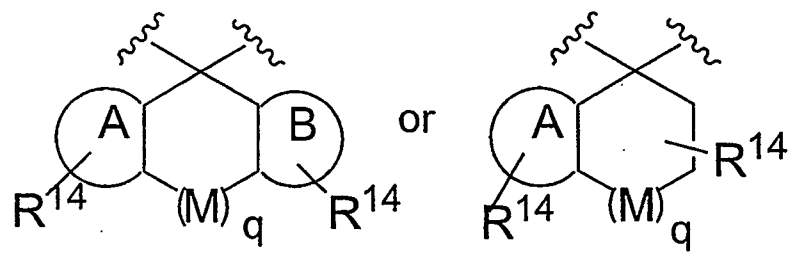
further provided that both (a) R^3 and R^4 ; and (b) R^6 and R^7 cannot be combined to form said multicyclic groups:

30

9



at the same time, preferably, a) R^3 and R^4 , together with the carbon to which they are attached, or b) R^6 and R^7 , together with the carbon to which they are attached, form one of the following multicyclic groups



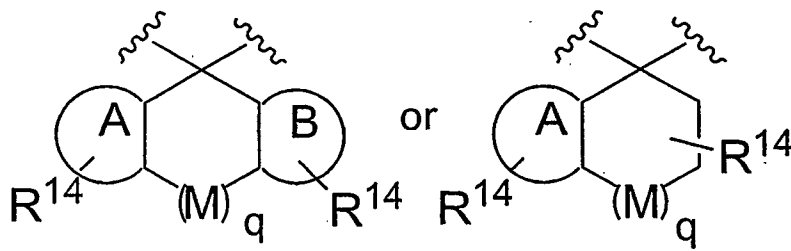
wherein

M is $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^{19})-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{19})-$ or $-\text{N}(\text{R}^{19})\text{CH}_2-$

A and B are independently aryl or heteroaryl,

q is 0 or 1,

provided that both (a) R^3 and R^4 ; and (b) R^6 and R^7 cannot be combined to form said multicyclic groups:



at the same time,

and provided that when there are at least two heteroatoms present, there cannot be any adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the above-described ring systems.

R^5 is selected from the group consisting of H; alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl,

heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, $-\text{CH}_2\text{-O-Si(R}^9\text{)(R}^{10}\text{)(R}^{19}\text{)}$, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}^8$, $-\text{C(O)OR}^9$, $-\text{C(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)R}^8$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)}_2\text{R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)OR}^9$ and $-\text{C(=NOH)R}^8$;

R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, $-\text{halo}$, $-\text{CH}_2\text{-O-Si(R}^9\text{)(R}^{10}\text{)(R}^{19}\text{)}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C(O)R}^8$, $-\text{C(O)OR}^9$, $-\text{C(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)R}^8$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)}_2\text{R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)OR}^9$ and $-\text{C(=NOH)R}^8$;

or optionally R^6 and R^7 together with the carbon atom to which they are attached form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl or heteroaryl ring having 0 to 3 heteroatoms independently selected from the group consisting of O, N, S, and $-\text{N(R)}-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups and/or oxo, when said ring is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl ring provided that when there are at least two heteroatoms present, there cannot be any adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system;

R^8 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)(R}^{16}\text{)}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)C(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)}_2\text{R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{16}\text{)(R}^{17}\text{)}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)N(R}^{16}\text{)(R}^{17}\text{)}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)C(O)N(R}^{16}\text{)(R}^{17}\text{)}$ and $-\text{N(R}^{15}\text{)C(O)OR}^{16}$;

R^9 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl;

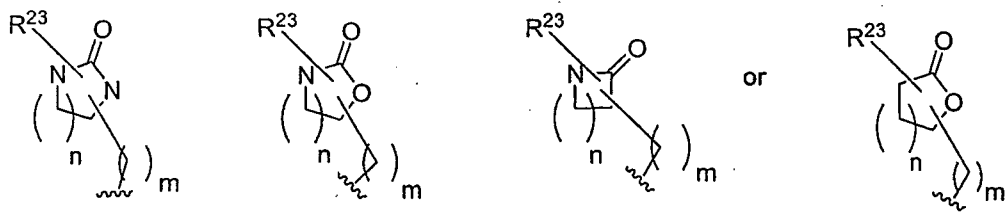
R^{10} is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl and $-N(R^{15})(R^{16})$;

R^{11} , R^{12} and R^{13} are independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ and $-CN$;

R^{14} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ and $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

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

R^{15} , R^{16} and R^{17} are

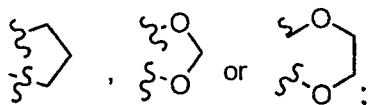


wherein R^{23} numbers 0 to 5 substituents, m is 0 to 6 and n is 1 to 5;

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

-S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR¹⁹, -S(O)₂NH(heterocycloalkyl), -S(O)₂N(alkyl)₂,
 -S(O)₂N(alkyl)(aryl), -OCF₃, -OH, -OR²⁰, -O-heterocycloalkyl, -O-cycloalkylalkyl, -O-
 heterocycloalkylalkyl, -NH₂, -NHR²⁰, -N(alkyl)₂, -N(arylalkyl)₂, -N(arylalkyl)-
 (heteroarylalkyl), -NHC(O)R²⁰, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(alkyl),
 5 -NHC(O)N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)C(O)NH(alkyl), -N(alkyl)C(O)N(alkyl)(alkyl),
 -NHS(O)₂R²⁰, -NHS(O)₂NH(alkyl), -NHS(O)₂N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)S(O)₂NH(alkyl)
 and -N(alkyl)S(O)₂N(alkyl)(alkyl);

or two R¹⁸ moieties on adjacent carbons can be linked together to form



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

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

and wherein:

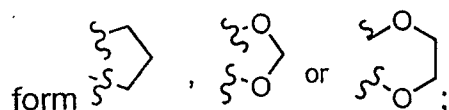
i) each of the alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl,
 15 heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkylalkyl,
 arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl,
 arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl,
 arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl,
 cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkyl,
 20 heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl,
 alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl,
 cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl,
 heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, in
 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{6'}, R⁷ and R^{7'}; and

ii) each of the alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkylalkyl,
 heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, arylcycloalkyl,
 heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R, R¹, R⁸, R⁹,
 R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴

are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R²¹ groups independently
 selected from the group consisting of alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl,

- heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroaryl cycloalkylalkyl,
 arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl,
 heteroaryl cycloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl,
 alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroaryl cycloalkenyl,
 5 heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl,
 arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl,
 cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl,
 heterocycloalkenylaryl, halo, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵,
 -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶),
 10 -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶,
 -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵, -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶),
 -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷),
 -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷),
 -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, -N₃, -NO₂ and -S(O)₂R¹⁵; and
 15 wherein each of the alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl,
 heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl
 groups in R²¹ are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R²² groups
 independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl,
 cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, -CF₃, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -
 20 C(O)OR¹⁵, -alkyl-C(O)OR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -
 S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶),
 -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-
 N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -
 N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-
 25 N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, -NO₂, -S(O)R¹⁵ and -S(O)₂R¹⁵;

or two R²¹ or two R²² moieties on adjacent carbons can be linked together to



- and when R²¹ or R²² are selected from the group consisting of
 -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶,
 30 -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷),
 -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷),
 -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶ and -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, R¹⁵ and R¹⁶ together can be a C₂ to C₄

chain wherein, optionally, one, two or three ring carbons can be replaced by $-C(O)-$ or $-N(H)-$ and R^{15} and R^{16} , together with the atoms to which they are attached, form a 5 to 7 membered ring, optionally substituted by R^{23} ;

R^{23} is 1 to 5 groups independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, $-CN$, $-OR^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $-C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$, $-C(=NOR^{24})R^{25}$, $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, $-N(R^{24})(R^{25})$, $-alkyl-N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ and $-S(O)_2R^{24}$; and wherein each of the alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^{23} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{27} groups independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $alkyl-C(O)OR^{24}$, $C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$, $-C(=NOR^{24})R^{25}$, $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, $-N(R^{24})(R^{25})$, $-alkyl-N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ and $-S(O)_2R^{24}$;

R^{24} , R^{25} and R^{26} are independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylcycloalkyl, R^{27} -alkyl, R^{27} -cycloalkyl, R^{27} -cycloalkylalkyl, R^{27} -heterocycloalkyl, R^{27} -heterocycloalkylalkyl, R^{27} -aryl, R^{27} -arylalkyl, R^{27} -heteroaryl and R^{27} -heteroarylalkyl;

R^{27} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, $-NO_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $alkyl-CN$, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{28}$, $-C(O)NHR^{29}$, $-C(O)N(alkyl)_2$, $-C(O)N(alkyl)(aryl)$, $-C(O)N(alkyl)(heteroaryl)$, $-SR^{28}$, $-S(O)_2R^{29}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(alkyl)$, $-S(O)N(alkyl)(alkyl)$, $-S(O)NH(aryl)$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{28}$, $-S(O)_2NH(aryl)$, $-S(O)_2NH(heterocycloalkyl)$, $-S(O)_2N(alkyl)_2$, $-S(O)_2N(alkyl)(aryl)$, $-OH$, $-OR^{29}$, $-O$ -heterocycloalkyl, $-O$ -cycloalkylalkyl, $-O$ -heterocycloalkylalkyl, $-NH_2$, $-NHR^{29}$, $-N(alkyl)_2$,

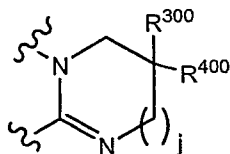
-N(arylalkyl)₂, -N(arylalkyl)(heteroarylalkyl), -NHC(O)R²⁹, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(alkyl), -NHC(O)N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)C(O)NH(alkyl), -N(alkyl)C(O)N(alkyl)(alkyl), -NHS(O)₂R²⁹, -NHS(O)₂NH(alkyl), -NHS(O)₂N(alkyl)(alkyl), -N(alkyl)S(O)₂NH(alkyl) and -N(alkyl)S(O)₂N(alkyl)(alkyl);

5 R²⁸ is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, arylalkyl or heteroarylalkyl; and

R²⁹ is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

provided that:

- i) when U is a bond, Q is a bond, Y is N, and Z is C, then T is not -N(R⁵)-;
- 10 ii) when U is -C(R⁶)(R⁷)-, Q is a bond, Y is N, and Z is C, then T is not -N(R⁵)-;
- iii) when Q is -N(R⁵)-, U is a bond, then T is not a bond;
- iv) when Q is -N(R⁵), T is a bond, Z is N and Y is C, then U is not a bond;
- v) when Q is -N(R⁵), Z is a N, Y is C and U is a bond, then T is not a bond,
- 15 -C(O)-, or -C(R⁶)(R⁷)-; and
- vi) when R³ and R⁴ are both phenyl, then A is not



where

20 R³⁰⁰ is H, an optionally substituted C₁-C₄ alkyl group, or together with the carbon to which it is attached and an adjacent ring carbon atom form a double bond;

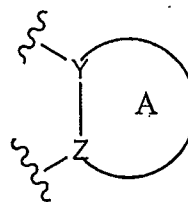
R⁴⁰⁰ is H or an optionally substituted C₁-C₄ alkyl group or

25 R³⁰⁰ and R⁴⁰⁰ are taken together and form a 3- to 7-membered ring optionally containing one or two heteroatoms optionally selected from O, N and S; and

j is 0, 1, 2, or 3, and

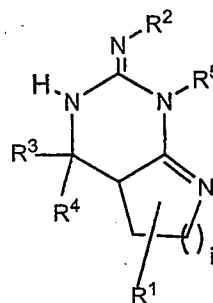
vii) when Q is NR⁵ and T is a bond or -CR⁶R⁷, then

16



is not a 3- to 7-membered cycloalkyl or cycloalkylether ring.

This invention further provides for compounds of the formula:



(11)

or a stereoisomer, tautomer, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

R is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, arylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylcycloalkyl, $-OR^{15}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, and $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$;

R^1 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₀₋₂R¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), and -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶;

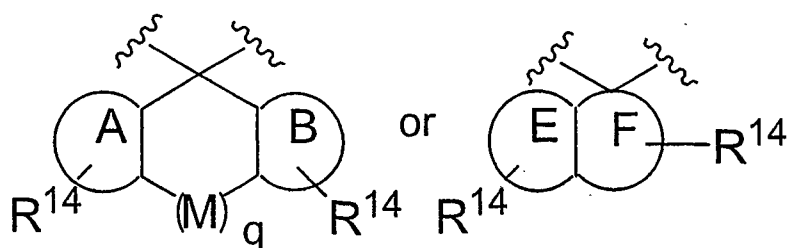
R^2 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylcycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcycloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcycloalkenyl,

heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl,
 alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl,
 heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl,
 heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, $-OR^{15}$, -
 5 CN, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, -
 $S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ and $-N(R^8)_2$;

R^3 and R^4 are independently selected from the group consisting of
 H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl,
 arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylcycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl,
 10 heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl,
 heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl,
 arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkyl,
 heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl,
 alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl,
 15 heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl,
 heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, halo, $-CH_2-$
 $O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, -
 SR^{19} , $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, -
 $N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ and
 20 $-C(=NOH)R^8$;
 and optionally,

(i) R^3 and R^4 , together with the carbon to which they are
 attached, form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl,
 heterocyclenyl, aryl or heteroaryl ring having 0 to 3 heteroatoms
 25 independently selected from the group consisting of O, N, S, and $-N(R)-$
 , which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups and/or oxo, when
 said ring is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl ring;
 or

(ii) a) R^3 and R^4 , together with the carbon to which they are
 30 attached, form one of the following multicyclic groups:



wherein:

M is independently $-(CH_2)-$, $-S-$, $-N(R^{19})-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, or $-C(O)-$;

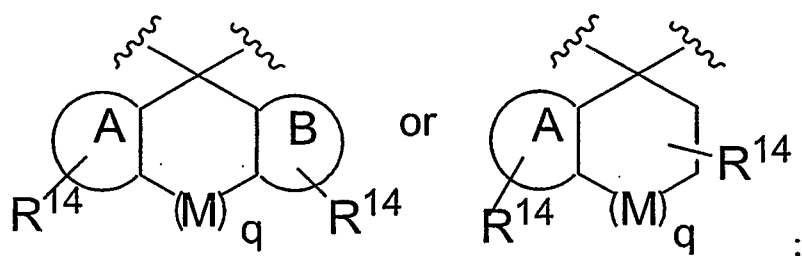
q is 0, 1, or 2;

A and B are independently aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocyclyl;

E is aryl or heteroaryl; and

F is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl

provided that there are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system; preferably, a) R^3 and R^4 , together with the carbon to which they are attached, form one of the following multicyclic groups



wherein

M is $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^{19})-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{19})-$ or $-\text{N}(\text{R}^{19})\text{CH}_2-$

A and B are independently aryl or heteroaryl,

q is 0 or 1,

and provided that when there are at least two heteroatoms present, there cannot be any adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the above-described ring systems.

R⁵ is selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl,

heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl,
 arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl,
 heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl,
 alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl,
 5 heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl,
 heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, $-\text{CH}_2\text{-O-}$
 $\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-$
 $\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-$
 $\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ and
 10 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$;

R^8 is independently selected from the group consisting of H, alkyl,
 alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl,
 heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-\text{OR}^{15}$, $-$
 $\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-$
 15 $\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ and $-$
 $\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;

R^9 is independently selected from the group consisting of H, alkyl,
 alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl,
 heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl;

20 R^{10} is independently selected from the group consisting of H, alkyl,
 alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl,
 heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl and $-$
 $\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$;

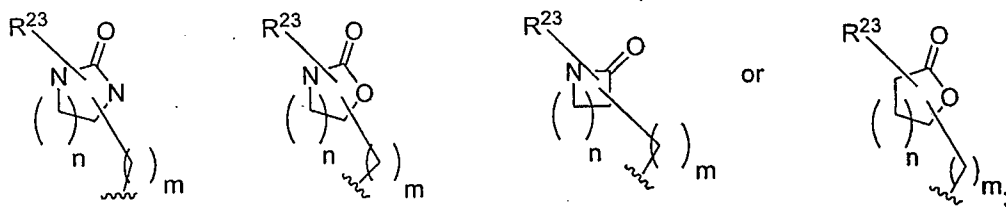
R^{11} , R^{12} and R^{13} are independently selected from the group consisting of
 25 H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl,
 heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-$
 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-$
 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$ and $-\text{CN}$;

30 R^{14} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting
 of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl,
 heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl,
 heteroarylalkyl, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-$
 SR^{15} , $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$,
 $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-$

$N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ and $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

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

R^{15} , R^{16} and R^{17} are

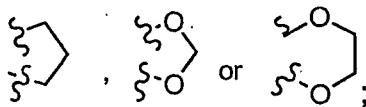


wherein R^{23} numbers 0 to 5 substituents, m is 0 to 6 and n is 1 to

5;

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

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



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

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

and wherein:

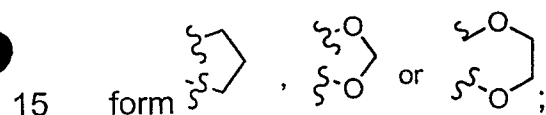
iii) each of the alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, in R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 ; and

iv) each of the alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, arylcycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R , R^1 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} and R^{14}

are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{21} groups independently selected from the group consisting of alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alkyl}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, -

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

or two R^{21} or two R^{22} moieties on adjacent carbons can be linked together to



$-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ and $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, R^{15} and R^{16} together can be a C_2 to C_4 chain wherein, optionally, one, two or three ring carbons can be replaced by $-C(O)-$ or $-N(H)-$ and R^{15} and R^{16} , together with the atoms to which they are attached, form a 5 to 7 membered ring, optionally substituted by R^{23} ;

R^{23} is 1 to 5 groups independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, $-CN$, $-OR^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $-C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$, $-C(=NOR^{24})R^{25}$, $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, $-N(R^{24})(R^{25})$, $-alkyl-N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ and $-S(O)_2R^{24}$; and wherein

each of the alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R^{23} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{27} groups independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, alkyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{alkyl-N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24}$ and $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$;

R^{24} , R^{25} and R^{26} are independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylcycloalkyl, R^{27} -alkyl, R^{27} -cycloalkyl, R^{27} -cycloalkylalkyl, R^{27} -heterocycloalkyl, R^{27} -heterocycloalkylalkyl, R^{27} -aryl, R^{27} -arylalkyl, R^{27} -heteroaryl and R^{27} -heteroarylalkyl;

R^{27} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, $-\text{NO}_2$, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alkyl-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, $-\text{SR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{aryl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{aryl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocycloalkyl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{29}$, $-\text{O-heterocycloalkyl}$, $-\text{O-cycloalkylalkyl}$, $-\text{O-heterocycloalkylalkyl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{29}$, $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})(\text{heteroarylalkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$ and $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$;

R^{28} is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, arylalkyl or heteroarylalkyl;

R^{29} is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and

i is 1, 2, or 3.

40

In another aspect, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising at least one compound of formula I and/or II and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 In another aspect, the invention comprises the method of inhibiting aspartyl protease comprising administering at least one compound of formula I and/or II to a patient in need of such treatment.

10 More specifically, the invention comprises: the method of treating a cardiovascular disease such as hypertension, renal failure, or a disease modulated by renin inhibition; the method of treating Human Immunodeficiency Virus; the method of treating a cognitive or neurodegenerative disease such as Alzheimer's Disease; the method of inhibiting plasmepsins I and II for treatment of malaria; the method of inhibiting Cathepsin D for the treatment of Alzheimer's Disease, breast cancer, and ovarian cancer; and the method of inhibiting protozoal enzymes, for example inhibition of plasmodium falciparum, for the treatment of fungal infections. Said method of
15 treatment comprise administering at least one compound of formula I and/or II to a patient in need of such treatment. In particular, the invention comprises the method of treating Alzheimer's disease comprising administering at least one compound of formula I and/or II to a patient in need of such treatment.

20 In another aspect, the invention comprises the method of treating Alzheimer's disease comprising administering to a patient in need of such treatment a combination of at least one compound of formula I and/or II and a cholinesterase inhibitor or a modulator of muscarinic receptors, such as, but not limited to, a muscarinic m2 antagonist or an m1 muscarinic agonist.

25 Another aspect of this invention is pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of formula I and/or II and at least one second pharmaceutical agent selected from the group consisting of beta secretase inhibitors; gamma secretase inhibitors; HMG-CoA reductase inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory agents; N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; anti-amyloid antibodies; vitamin E; nicotinic acetylcholine receptor agonists; CB1 receptor inverse agonists or CB1 receptor antagonists; an antibiotic; growth hormone secretagogues;
30 histamine H3 antagonists; AMPA agonists; PDE4 inhibitors; GABA_A inverse agonists; inhibitors of amyloid aggregation; glycogen synthase kinase beta inhibitors; and promoters of alpha secretase activity and methods of treating the disease states associated with this compounds.

In a final aspect, the invention relates to a kit comprising in separate containers in a single package pharmaceutical compositions for use in combination, in which one container comprises a compound of formula I and/or II in a pharmaceutically acceptable carrier and a second container comprises a cholinesterase inhibitor or a muscarinic antagonist in a pharmaceutically acceptable carrier, the combined quantities being an effective amount to treat a cognitive disease or neurodegenerative disease such as Alzheimer's disease.

DETAILED DESCRIPTION

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

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

"Patient" includes both human and animals.

"Mammal" means humans and other mammalian animals.

"Alkyl" means an aliphatic hydrocarbon group which may be straight or branched and comprising about 1 to about 20 carbon atoms in the chain. Preferred alkyl groups contain about 1 to about 12 carbon atoms in the chain. More preferred alkyl groups contain about 1 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkyl chain. "Lower alkyl" means a group having about 1 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. Non-limiting examples of suitable alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, n-pentyl, heptyl, nonyl and decyl. R³²-substituted alkyl groups include fluoromethyl, trifluoromethyl and cyclopropylmethyl.

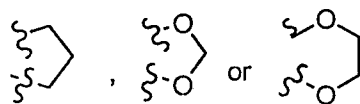
"Alkenyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon double bond and which may be straight or branched and comprising about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkenyl groups have about 2

to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 6 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkenyl chain. "Lower alkenyl" means about 2 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched.

- 5 Non-limiting examples of suitable alkenyl groups include ethenyl, propenyl, n-butenyl, 3-methylbut-2-enyl, n-pentenyl, octenyl and decenyl.

"Alkynyl" means an aliphatic hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon triple bond and which may be straight or branched and comprising about 2 to about 15 carbon atoms in the chain. Preferred alkynyl groups have about
10 2 to about 12 carbon atoms in the chain; and more preferably about 2 to about 4 carbon atoms in the chain. Branched means that one or more lower alkyl groups such as methyl, ethyl or propyl, are attached to a linear alkynyl chain. "Lower alkynyl" means about 2 to about 6 carbon atoms in the chain which may be straight or branched. Non-limiting examples of suitable alkynyl groups include ethynyl, propynyl,
15 2-butylnyl, 3-methylbutynyl, n-pentynyl, and decynyl.

"Aryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 6 to about 14 carbon atoms, preferably about 6 to about 10 carbon atoms. The aryl group can be optionally substituted with one or more substituents (e.g., R^{18} , R^{21} , R^{22} , etc.) which may be the same or different, and are as defined herein or two
20 substituents on adjacent carbons can be linked together to form

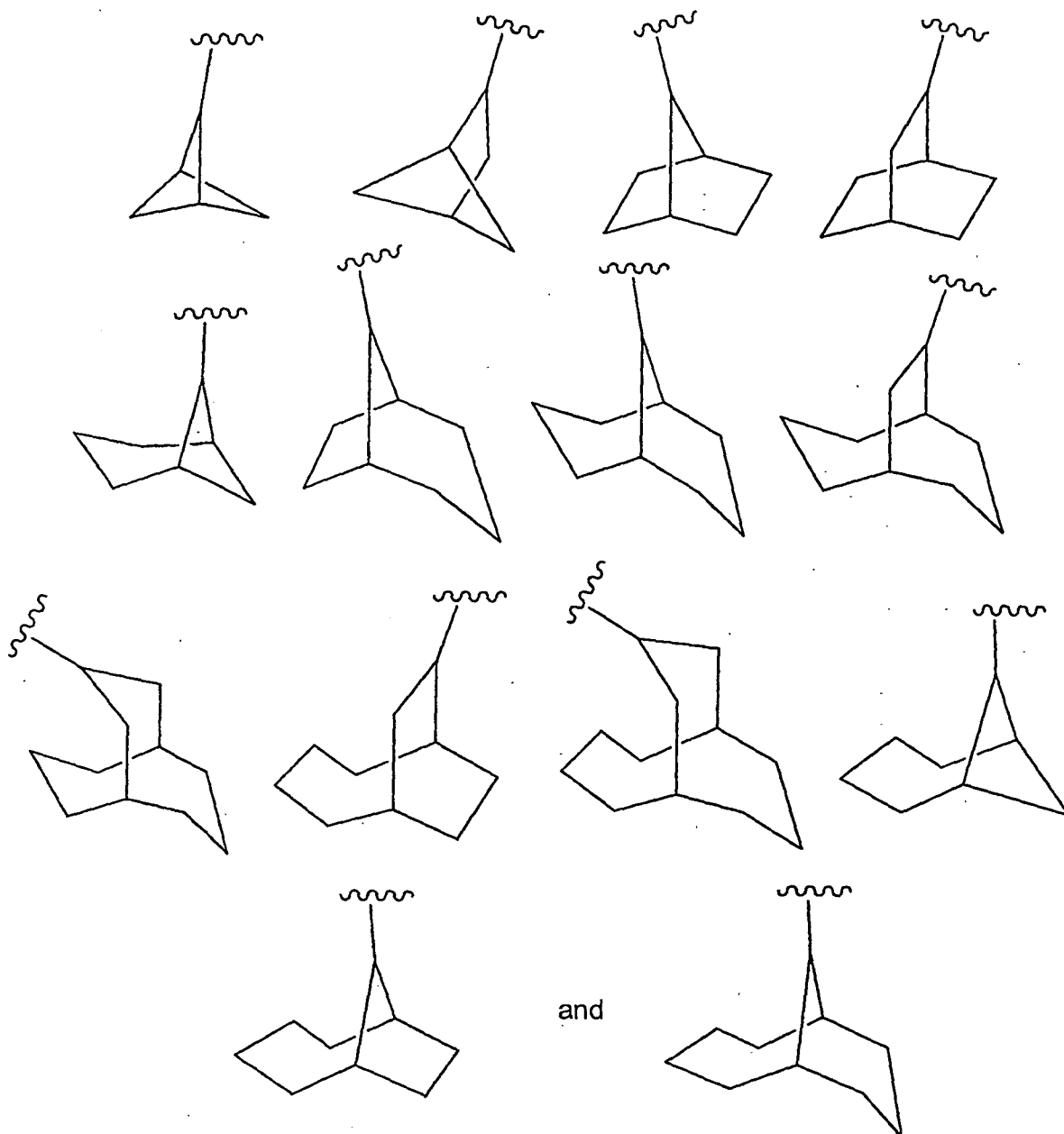


Non-limiting examples of suitable aryl groups include phenyl and naphthyl.

"Heteroaryl" means an aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 5 to about 14 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms,
25 in which one to four of the ring atoms is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination. Preferred heteroaryls contain about 5 to about 6 ring atoms. The "heteroaryl" can be optionally substituted by one or more R^{21} substituents which may be the same or different, and are as defined herein. The prefix aza, oxa or thia before the heteroaryl root name means that at least
30 a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively, is present as a ring atom. A nitrogen atom of a heteroaryl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide. Non-limiting examples of suitable heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, furanyl, thienyl,

pyrimidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinoxaliny, phthalazinyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, quinoliny, imidazolyl, thienopyridyl, quinazolinyl, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, isoquinoliny, benzoazaindolyl, 1,2,4-triazinyl, benzothiazolyl and the like.

"Cycloalkyl" means a non-aromatic mono- or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms. Preferred cycloalkyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. The cycloalkyl can be optionally substituted with one or more R^{21} substituents which may be the same or different, and are as defined above. Non-limiting examples of suitable monocyclic cycloalkyls include cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and the like. Non-limiting examples of suitable multicyclic cycloalkyls include 1-decalin, norbornyl, adamantyl and the like. Further non-limiting examples of cycloalkyl include the following



"Cycloalkylether" means a non-aromatic ring of 3 to 7 members comprising an oxygen atom and 2 to 7 carbon atoms. Ring carbon atoms can be substituted, provided that substituents adjacent to the ring oxygen do not include halo or substituents joined to the ring through an oxygen, nitrogen or sulfur atom.

"Cycloalkenyl" means a non-aromatic mono or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 carbon atoms, preferably about 5 to about 10 carbon atoms which contains at least one carbon-carbon double bond. The cycloalkenyl ring can be optionally substituted with one or more R^{21} substituents which may be the same or different, and are as defined above. Preferred cycloalkenyl rings contain about 5 to about 7 ring atoms. Non-limiting examples of suitable monocyclic

cycloalkenyls include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, and the like. Non-limiting example of a suitable multicyclic cycloalkenyl is norbornenyl.

"Heterocyclenyl" (or "heterocycloalkenyl") means a non-aromatic monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which one or more of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur atom, alone or in combination, and which contains at least one carbon-carbon double bond or carbon-nitrogen double bond. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. Preferred heterocyclenyl rings contain about 5 to about 6 ring atoms.

The prefix aza, oxa or thia before the heterocyclenyl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively is present as a ring atom. The heterocyclenyl can be optionally substituted by one or more ring system substituents, wherein "ring system substituent" is as defined above. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclenyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable monocyclic azaheterocyclenyl groups include 1,2,3,4- tetrahydropyridyl, 1,2-dihydropyridyl, 1,4-dihydropyridyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazolynyl, 2-pyrazolynyl, and the like. Non-limiting examples of suitable oxaheterocyclenyl groups include 3,4-dihydro-2H-pyran, dihydrofuranyl, fluorodihydrofuranyl, and the like. Non-limiting example of a suitable multicyclic oxaheterocyclenyl group is 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenyl. Non-limiting examples of suitable monocyclic thiaheterocyclenyl rings include dihydrothiophenyl, dihydrothiopyranyl, and the like.

"Halo" means fluoro, chloro, bromo, or iodo groups. Preferred are fluoro, chloro or bromo, and more preferred are fluoro and chloro.

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

"Heterocyclyl" (or "heterocycloalkyl") means a non-aromatic saturated monocyclic or multicyclic ring system comprising about 3 to about 10 ring atoms, preferably about 5 to about 10 ring atoms, in which 1-3, preferably 1 or 2 of the atoms in the ring system is an element other than carbon, for example nitrogen, oxygen or sulfur, alone or in combination. There are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system. Preferred heterocyclyls contain about 5 to about 6 ring atoms. The prefix aza, oxa or thia before the heterocyclyl root name means that at least a nitrogen, oxygen or sulfur atom respectively is present as a ring atom. The

heterocyclyl can be optionally substituted by one or more R^{21} substituents which may be the same or different, and are as defined herein. The nitrogen or sulfur atom of the heterocyclyl can be optionally oxidized to the corresponding N-oxide, S-oxide or S,S-dioxide. Non-limiting examples of suitable monocyclic heterocyclyl rings include

5 piperidyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, and the like.

"Arylalkyl" means an aryl-alkyl- group in which the aryl and alkyl are as previously described. Preferred aralkyls comprise a lower alkyl group. Non-limiting

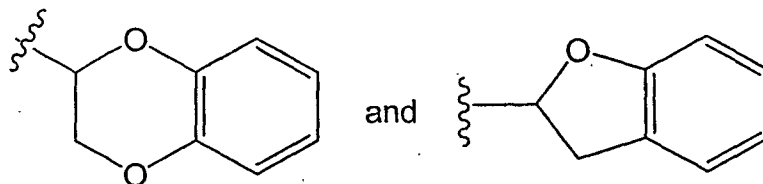
10 examples of suitable aralkyl groups include benzyl, 2-phenethyl and naphthalenylmethyl. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Arylcycloalkyl" means a group derived from a fused aryl and cycloalkyl as defined herein. Preferred arylcycloalkyls are those wherein aryl is phenyl and cycloalkyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. The arylcycloalkyl can be

15 optionally substituted by 1-5 R^{21} substituents. Non-limiting examples of suitable arylcycloalkyls include indanyl and 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl and the like. The bond to the parent moiety is through a non-aromatic carbon atom.

"Arylheterocycloalkyl" means a group derived from a fused aryl and heterocycloalkyl as defined herein. Preferred arylcycloalkyls are those wherein aryl is phenyl and heterocycloalkyl consists of about 5 to about 6 ring atoms. The

20 arylheterocycloalkyl can be optionally substituted by 1-5 R^{21} substituents. Non-limiting examples of suitable arylheterocycloalkyls include



The bond to the parent moiety is through a non-aromatic carbon atom.

25 Similarly, "heteroarylalkyl" "cycloalkylalkyl" and "heterocycloalkylalkyl" mean a heteroaryl-, cycloalkyl- or heterocycloalkyl-alkyl- group in which the heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl and alkyl are as previously described. It is also understood that the terms "arylcycloalkylalkyl", "heteroarylcycloalkylalkyl", "arylheterocycloalkylalkyl", "heteroarylheterocycloalkylalkyl", "heteroarylcycloalkyl",

30 "heteroarylheterocycloalkyl", "arylcycloalkenyl", "heteroarylcycloalkenyl", "heterocycloalkenyl", "arylheterocycloalkenyl", "heteroarylheterocycloalkenyl",

"cycloalkylaryl", "heterocycloalkylaryl", "heterocycloalkenylaryl", "heterocycloalkylheteroaryl", "cycloalkenylaryl" and "heterocycloalkenylaryl" similarly represented by the combination of the groups aryl-, cycloalkyl-, alkyl-, heteroaryl-, heterocycloalkyl-, cycloalkenyl- and heterocycloalkenyl- as previously described.

5 Preferred groups contain a lower alkyl group. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

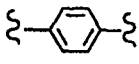
"Acyl" means an H-C(O)-, alkyl-C(O)-, alkenyl-C(O)-, alkynyl-C(O)-, aryl-C(O)- or cycloalkyl-C(O)- group in which the various groups are as previously described. The bond to the parent moiety is through the carbonyl. Preferred acyls contain a lower
10 alkyl. Non-limiting examples of suitable acyl groups include formyl, acetyl, propanoyl, 2-methylpropanoyl, butanoyl and cyclohexanoyl.

"Alkoxy" means an alkyl-O- group in which the alkyl group is as previously described. Non-limiting examples of suitable alkoxy groups include methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy and heptoxy. The bond to the parent moiety is
15 through the ether oxygen.

"Alkoxyalkyl" means a group derived from an alkoxy and alkyl as defined herein. The bond to the parent moiety is through the alkyl.

"Arylalkenyl" means a group derived from an aryl and alkenyl as defined herein. Preferred arylalkenyls are those wherein aryl is phenyl and the alkenyl
20 consists of about 3 to about 6 atoms. The arylalkenyl can be optionally substituted by one or more R²⁷ substituents. The bond to the parent moiety is through a non-aromatic carbon atom.

"Arylalkynyl" means a group derived from an aryl and alkynyl as defined herein. Preferred arylalkynyls are those wherein aryl is phenyl and the alkynyl consists of
25 about 3 to about 6 atoms. The arylalkynyl can be optionally substituted by one or more R²⁷ substituents. The bond to the parent moiety is through a non-aromatic carbon atom.

The suffix "ene" on alkyl, aryl, heterocycloalkyl, etc. indicates a divalent moiety, e.g., -CH₂CH₂- is ethylene, and  is para-phenylene.

30 The term "optionally substituted" means optional substitution with the specified groups, radicals or moieties, in available position or positions.

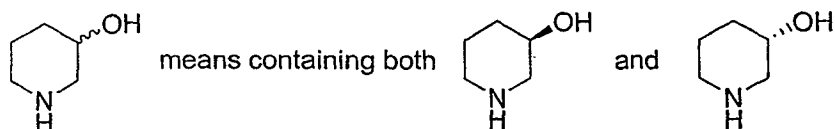
Substitution on a cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylalkyl, or heteroarylalkyl moiety includes substitution on the ring portion and/or on the alkyl portion of the group.

When a variable appears more than once in a group, e.g., R^8 in $-N(R^8)_2$, or a variable appears more than once in the structure of formula I, e.g., R^{15} may appear in both R^1 and R^3 , the variables can be the same or different.

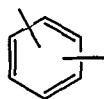
With reference to the number of moieties (e.g., substituents, groups or rings) in a compound, unless otherwise defined, the phrases "one or more" and "at least one" mean that there can be as many moieties as chemically permitted, and the determination of the maximum number of such moieties is well within the knowledge of those skilled in the art. With respect to the compositions and methods comprising the use of "at least one compound of formula I," or "at least one compound of formula II" one to three compounds of formula I or II can be administered at the same time, preferably one.

As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

The wavy line  as a bond generally indicates a mixture of, or either of, the possible isomers, e.g., containing (R)- and (S)- stereochemistry. For example,

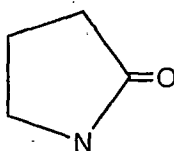


Lines drawn into the ring systems, such as, for example:



indicate that the indicated line (bond) may be attached to any of the substitutable ring carbon atoms.

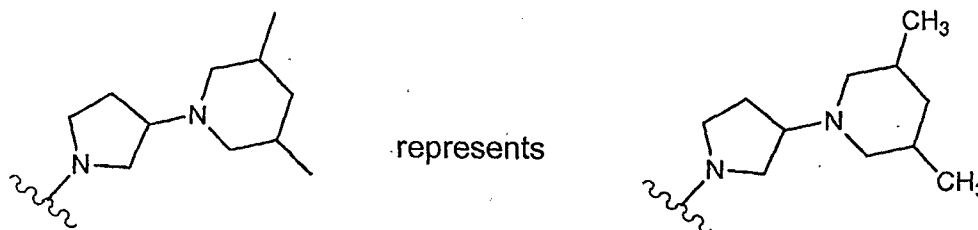
"Oxo" is defined as a oxygen atom that is double bonded to a ring carbon in a cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl ring, e.g.,



In this specification, where there are multiple oxygen and/or sulfur atoms in a ring system, there cannot be any adjacent oxygen and/or sulfur present in said ring system.

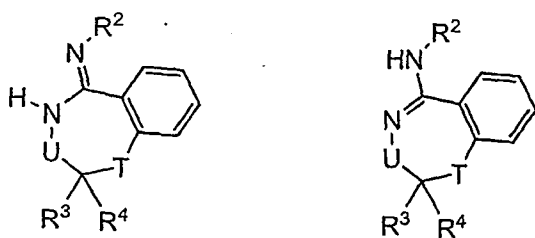
It is noted that the carbon atoms for formula I or II may be replaced with 1 to 3
5 silicon atoms so long as all valency requirements are satisfied.

As well known in the art, a bond drawn from a particular atom wherein no moiety is depicted at the terminal end of the bond indicates a methyl group bound through that bond to the atom, unless stated otherwise. For example:



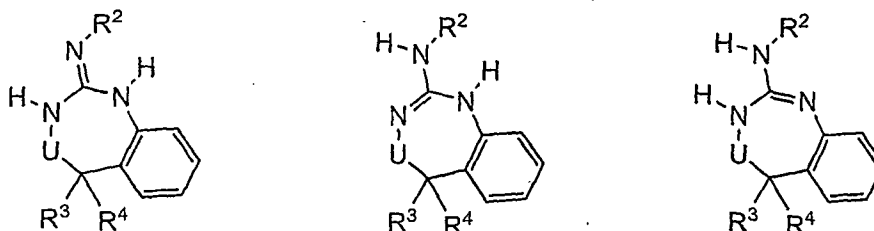
10 It should also be noted that any heteroatom with unsatisfied valences in the text, schemes, examples, structural formulae, and any Tables herein is assumed to have the hydrogen atom or atoms to satisfy the valences.

Those skilled in the art will recognize that certain compounds of formula I are
15 tautomeric, and all such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention. For example, the compounds when Q is a bond and ring A including variables Y and Z is a benzene ring can be represented by



20

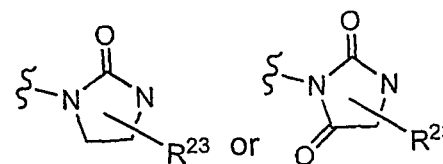
Similarly, compounds where Q is -N(R⁵)-, R⁵ is H, and T is a bond can be represented by



5

When R^{21} and R^{22} , are, for example, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ and R^{15} and R^{16}

form a ring, the moiety formed, is, for example,



Prodrugs and solvates of the compounds of the invention are also contemplated herein. The term "prodrug", as employed herein, denotes a compound that is a drug precursor which, upon administration to a subject, undergoes chemical conversion by metabolic or chemical processes to yield a compound of formula I or a salt and/or solvate thereof. A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Volume 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, both of which are incorporated herein by reference thereto.

For example, if a compound of Formula (I) or (II) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the compound contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as, for example, (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_{12}) alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N- (C_1-C_2) alkylamino (C_2-C_3) alkyl (such as β -dimethylaminoethyl), carbamoyl- (C_1-C_2) alkyl, N,N-di (C_1-C_2) alkylcarbamoyl- (C_1-C_2) alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino (C_2-C_3) alkyl, and the like.

Similarly, if a compound of Formula (I) or (II) contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as, for example, (C_1-C_6) alkanoyloxymethyl, 1- $((C_1-C_6)$ alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1- $((C_1-C_6)$ alkanoyloxy)ethyl, (C_1-C_6) alkoxycarbonyloxymethyl, N- (C_1-C_6) alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C_1-C_6) alkanoyl, α -amino (C_1-C_4) alkanyl, arylacyl and α -aminoacyl, or α -aminoacyl- α -aminoacyl, where each α -aminoacyl group is independently selected from the

naturally occurring L-amino acids, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)alkyl)_2$ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate), and the like.

If a compound of Formula (I) or (II) incorporates an amine functional group, a
5 prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as, for example, R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently $(C_1-C_{10})alkyl$, (C_3-C_7) cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α -aminoacyl or natural α -aminoacyl, $-C(OH)C(O)OY^1$ wherein Y^1 is H, $(C_1-C_6)alkyl$ or benzyl, $-C(OY^2)Y^3$ wherein Y^2 is $(C_1-C_4)alkyl$ and Y^3 is $(C_1-C_6)alkyl$,
10 carboxy $(C_1-C_6)alkyl$, amino $(C_1-C_4)alkyl$ or mono-N— or di-N,N- $(C_1-C_6)alkylaminoalkyl$, $-C(Y^4)Y^5$ wherein Y^4 is H or methyl and Y^5 is mono-N— or di-N,N- $(C_1-C_6)alkylamino$ morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl, and the like.

The compounds of formula I or (II) may exist in unsolvated as well as solvated forms. "Solvate" means a physical association of a compound of this invention with
15 one or more solvent molecules. This physical association involves varying degrees of ionic and covalent bonding, including hydrogen bonding. In certain instances the solvate will be capable of isolation, for example when one or more solvent molecules are incorporated in the crystal lattice of the crystalline solid. "Solvate" encompasses both solution-phase and isolatable solvates. Non-limiting examples of suitable
20 solvates include ethanولات, methanولات, and the like. "Hydrate" is a solvate wherein the solvent molecule is H_2O .

"Effective amount" or "therapeutically effective amount" is meant to describe an amount of compound or a composition of the present invention effective in inhibiting aspartyl protease and/or inhibiting BACE-1 and thus producing the desired
25 therapeutic effect in a suitable patient.

The compounds of formula I or II form salts which are also within the scope of this invention. Reference to a compound of formula I or II herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic salts formed with inorganic and/or organic acids, as
30 well as basic salts formed with inorganic and/or organic bases. In addition, when a compound of formula I or II contains both a basic moiety, such as, but not limited to a pyridine or imidazole, and an acidic moiety, such as, but not limited to a carboxylic acid, zwitterions ("inner salts") may be formed and are included within the term "salt(s)" as used herein. Pharmaceutically acceptable (i.e., non-toxic, physiologically

acceptable) salts are preferred, although other salts are also useful. Salts of the compounds of the formula I or II may be formed, for example, by reacting a compound of formula I with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization. Acids (and bases) which are generally considered suitable for the formation of pharmaceutically useful salts from basic (or acidic) pharmaceutical compounds are discussed, for example, by S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website); and P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp. 330-331. These disclosures are incorporated herein by reference thereto.

Exemplary acid addition salts include acetates, adipates, alginates, ascorbates, aspartates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, cyclopentanepropionates, digluconates, dodecylsulfates, ethanesulfonates, fumarates, glucoheptanoates, glycerophosphates, hemisulfates, heptanoates, hexanoates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, 2-hydroxyethanesulfonates, lactates, maleates, methanesulfonates, methyl sulfates, 2-naphthalenesulfonates, nicotines, nitrates, oxalates, pamoates, pectinates, persulfates, 3-phenylpropionates, phosphates, picrates, pivalates, propionates, salicylates, succinates, sulfates, sulfonates (such as those mentioned herein), tartarates, thiocyanates, toluenesulfonates (also known as tosylates,) undecanoates, and the like.

Exemplary basic salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, aluminum salts, zinc salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as benzathines, diethylamine, dicyclohexylamines, hydrabamines (formed with N,N-bis(dehydroabietyl)ethylenediamine), N-methyl-D-glucamines, N-methyl-D-glucamides, t-butyl amines, piperazine, phenylcyclohexylamine, choline, tromethamine, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. Basic nitrogen-containing groups may be quarternized with agents such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides,

bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others.

5 All such acid salts and base salts are intended to be pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention and all acid and base salts are considered equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

10 All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts, solvates and prodrugs of the compounds as well as the salts and solvates of the prodrugs), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the absence of asymmetric carbons), rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention. For example, if a compound of Formula (I) or (II) incorporates a double bond or a fused ring, both the cis- and trans-forms, as well as mixtures, are embraced within the scope of the invention. Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the *IUPAC 1974 Recommendations*. The use of the terms "salt", "solvate" "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

25 Diastereomeric mixtures can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods well known to those skilled in the art, such as, for example, by chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a diastereomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g., chiral auxiliary such as a chiral alcohol or Mosher's acid chloride), separating the diastereomers and converting (e.g., hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. Also, some of the compounds of Formula (I) or (II) may be atropisomers (e.g., substituted biaryls) and are considered as part of this invention. Enantiomers can also be separated by use of chiral HPLC column.

Polymorphic forms of the compounds of formula I or II, and of the salts, solvates and prodrugs of the compounds of formula I or II, are intended to be included in the present invention

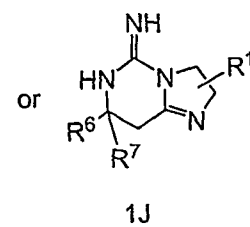
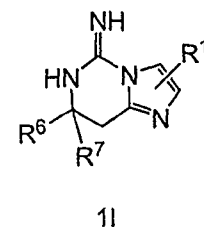
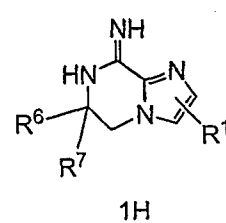
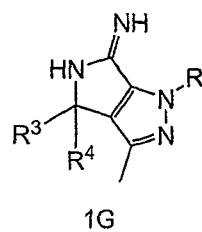
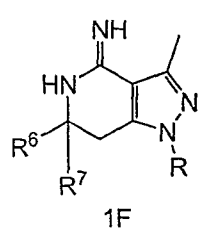
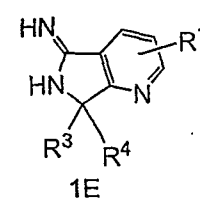
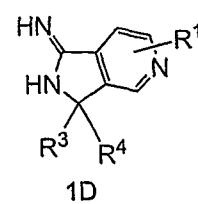
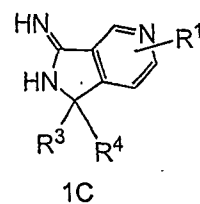
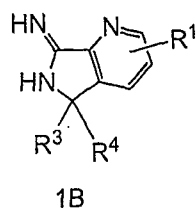
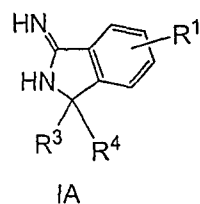
5 The present invention also embraces isotopically-labelled compounds of the present invention which are identical to those recited herein, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine and chlorine, such as ^2H ,
10 ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively.

Certain isotopically-labelled compounds of Formula (I) or (II) (e.g., those labeled with ^3H and ^{14}C) are useful in compound and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^3H) and carbon-14 (i.e., ^{14}C) isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier
15 isotopes such as deuterium (i.e., ^2H) may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability (e.g., increased in vivo half-life or reduced dosage requirements) and hence may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formula (I) or (II) can generally be prepared by following procedures analogous to those disclosed in the Schemes and/or in the
20 Examples hereinbelow, by substituting an appropriate isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

It should be noted that throughout the specification and Claims appended hereto any formula, compound, moiety or chemical illustration with unsatisfied valences is assumed to have the hydrogen atom to satisfy the valences unless the
25 context indicates a bond.

Compounds of formula I, wherein the variables are as defined above, include the following independently preferred structures:

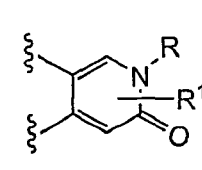
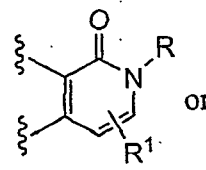
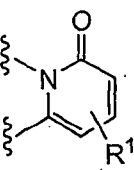
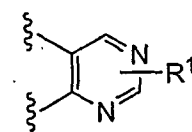
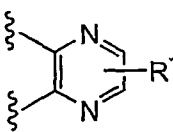
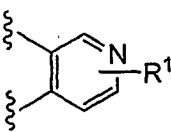
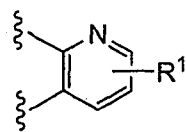
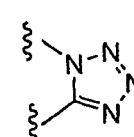
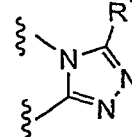
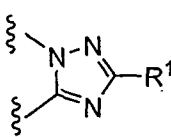
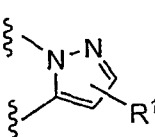
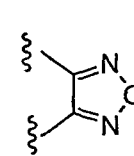
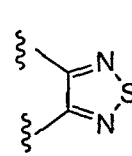
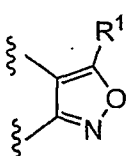
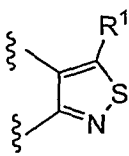
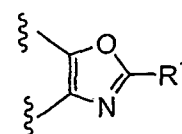
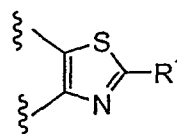
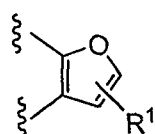
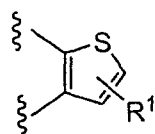
39



Another group of preferred compounds of formula I is that wherein R^2 is H.

5

Preferred embodiments for ring A include:

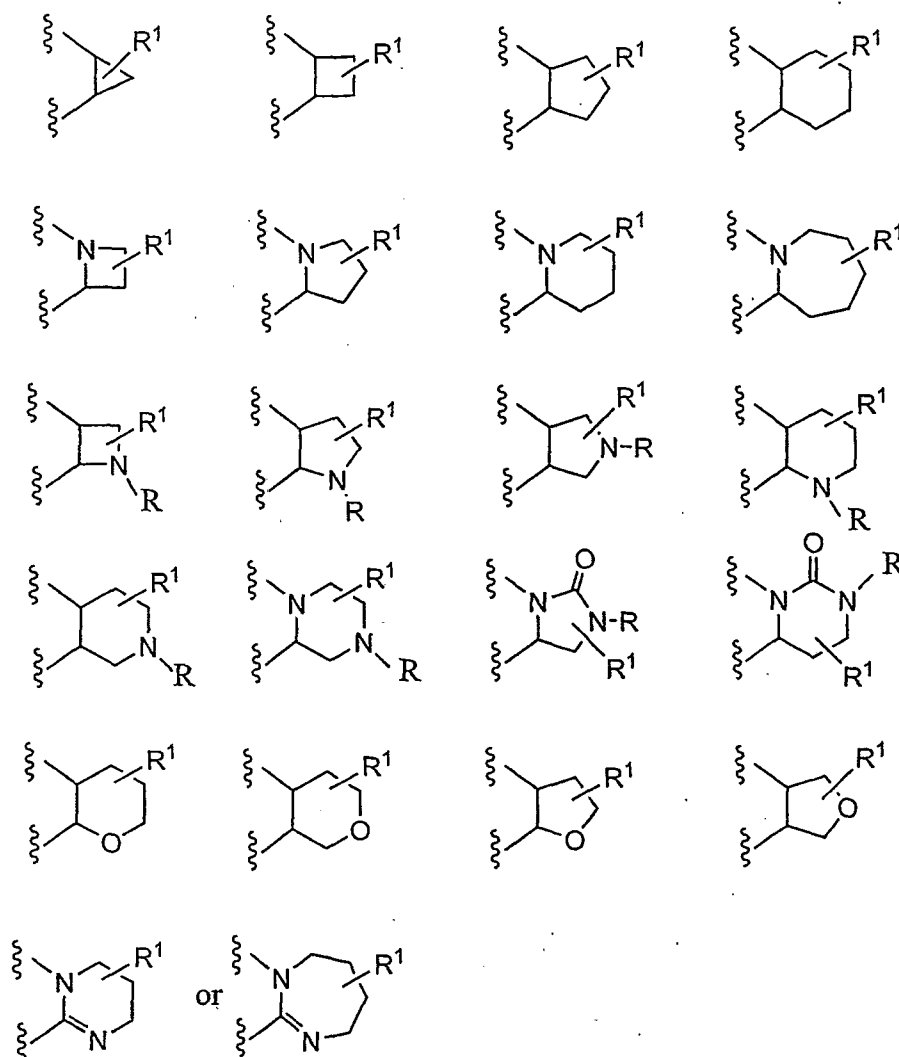


where preferably

R is hydrogen, lower alkyl, alkoxy, haloalkyl, cyano; and

10

R^1 is hydrogen, lower alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl, cyano.
In addition, preferred are embodiments of ring A which include:



5

where

R is hydrogen, lower alkyl, alkoxy, haloalkyl, cyano; and
 R^1 is hydrogen, lower alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl, cyano.

10

R^3, R^4, R^6, R^6', R^7 and $R^{7'}$ are preferably selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ and $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$.

15

More preferably, R^3 , R^4 , R^6 , $R^{6'}$, R^7 and $R^{7'}$ are preferably selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylalkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, alkyl and cycloalkylalkyl.

In a group of preferred compounds

5

U is a bond;

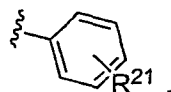
R^2 is H;

R^3 is alkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, R^{21} -alkyl, R^{21} -cycloalkylalkyl, R^{21} -cycloalkyl, R^{21} -aryl or R^{21} -arylalkyl;

10

R^4 is alkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, R^{21} -alkyl, R^{21} -cycloalkylalkyl, R^{21} -cycloalkyl, R^{21} -aryl or R^{21} -arylalkyl;

In a group of preferred compounds R^3 or R^4 are alkyl or



Additional groups of preferred compounds of formula I include those where:

15

a) U is $-C(R^6)(R^7)-$

R^2 , R^3 , R^4 = H

T is a bond

Q is a bond;

20

b) U is $-C(R^6)(R^7)-$

R^2 = H

R^3 , R^4 = H or alkyl;

c) T is a bond

25

Q is $-N(R^5)-$

Y is C

Z is C;

30

d) T is $-C(R^{6'})(R^{7'})-$, $-O-$, or $-N(R^5)-$

Q is a bond

U is $-C(R^6)(R^7)-$

R^2 = H

R^3 , R^4 = H or alkyl

Y is C

35

Z is C; or

e) T is $-C(R^6)(R^7)-$

Q is NR^5

U is a bond

$R^2 = H$

$R^3, R^4 = H$ or alkyl

Y is C

Z is C.

In an additional group of preferred compounds:

T is a bond;

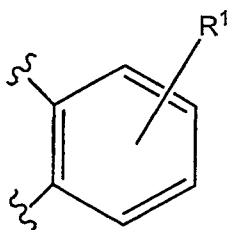
U is a bond;

Q is a bond;

Y is C;

Z is C; and

ring A including Y and Z is



R^1 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, $-CN$, $-OR^{15}$,

R^2 is H;

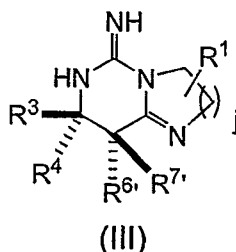
R^3 is alkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, R^{21} -alkyl, R^{21} -cycloalkylalkyl, R^{21} -cycloalkyl, R^{21} -aryl, R^{21} -arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, R^{21} -heteroarylalkyl, R^{21} -heteroaryl, R^{21} -heterocycloalkyl or R^{21} -heterocycloalkylalkyl; and

R^4 is alkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, R^{21} -alkyl, R^{21} -cycloalkylalkyl, R^{21} -cycloalkyl, R^{21} -aryl, R^{21} -arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, R^{21} -heteroarylalkyl, R^{21} -heteroaryl, R^{21} -heterocycloalkyl or R^{21} -heterocycloalkylalkyl.

An additional group of preferred compounds of formula I are those wherein

U is a bond;
 Q is a bond;
 T is $-C(R^6)(R^7)-$;
 Y is N;
 Z is C; and
 R² is H.

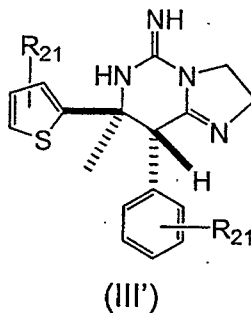
An even more preferred group of compound of this preferred group of compounds of formula are those compounds of the formula:



wherein

R³ and R⁴ are independently H, alkyl, aryl or heteroaryl; and
 R⁶ and R⁷ are H, alkyl, aryl or heteroaryl.

An even more preferred group of compounds of formula III is those of the formula:

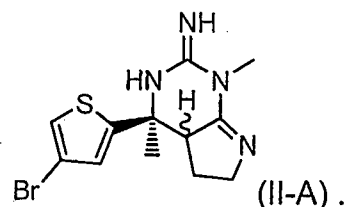


wherein R²¹ is H, alkyl, halo, CN or $-OR^{24}$, where R²⁴ is H, alkyl, aryl or heteroaryl.

Especially preferred definitions for R²¹ include phenyl wherein the phenyl moiety is optionally substituted by alkyl, optionally substituted phenyl or optionally substituted heteroaryl, wherein the optional substituents on the optionally substituted phenyl or optionally substituted heteroaryl are alkyl, halo, CN or $-OR^{24}$, where R²⁴ is H, alkyl, aryl or heteroaryl.

An especially preferred compound of formula II is:

44



50

Compounds of formula I can be made using procedures known in the art.

5 Preparative methods for preparing starting materials and compounds of formula I are show below as general reaction schemes followed by specific procedures, but those skilled in the art will recognize that other procedures can also be suitable. In the Schemes and in the Examples below, the following abbreviations are used: methyl: Me; ethyl: Et; propyl: Pr; butyl: Bu; benzyl: Bn; tertiary butyloxycarbonyl: Boc or BOC

10 high pressure liquid chromatography: HPLC

liquid chromatography mass spectrometry: LCMS

thin layer chromatography: TLC

preparative thin layer chromatography: PTLC

room temperature: RT

15 hour: h

minute: min

retention time: t_R

N,N-dimethylformamide: DMF

N-bromosuccinimide: NBS

20 ethyl acetate: EtOAc

methanol: MeOH

trifluoroacetic acid: TFA

polymer-bound triphenylphosphine-Pd (0): PS- Ph_3P -Pd

meta chloroperbenzoic acid: mCPBA

25 trimethylsilyl cyanide: TMS-CN

lithium diisopropylamide: LDA

1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride: EDCI

diisopropylethylamine: DIEA

diisopropyl azodicarboxylate: DIAD

30 Saturated (sat.); anhydrous. (anhyd); molecular weight (MW); milliliter (mL); gram (g). milligram (mg); equivalent (eq); day (d); microwave (μW);

microliter(μ L);

All NMR data were collected on 400 MHz NMR spectrometers unless otherwise indicated. For examples 1-7 LC-Electrospray-Mass spectroscopy with a C-18 column and 5% to 95% MeCN in water as the mobile phase was used to determine the molecular mass and retention time. The table contains the compounds with retention
5 time/observed MW and/or NMR data.

For examples 8-21 HPLC retention times are reported under the conditions of a 6 minute gradient from 10% to 90% CH₃CN/H₂O with 0.05% TFA, 1.0 mL/min flow rate on an analytical C18 reverse-phase column.

For the synthesis of any particular compound, one skilled in the art will recognize that the use of protection groups may be required. A description of suitable protecting groups may be found in "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, New York (1999) by T.W. Greene

In general, the compounds in the invention may be produced by variety of processes known to those skilled in the art and by known processes analogous thereto. The following reaction schemes serve as examples of these processes and illustrate routes to prepare specific embodiments; the practitioner is not limited to these methods.

One skilled in the art will recognize that one route will be optimized depending on the choice appendage substituents. Additionally, one skilled in the art will recognize that in some cases the order of steps has to be controlled to avoid functional group incompatibility.

The prepared compounds may be analyzed for their composition and purity as well as characterized by standard analytical techniques such as, for example, elemental analysis, NMR, mass spectroscopy and IR spectra.

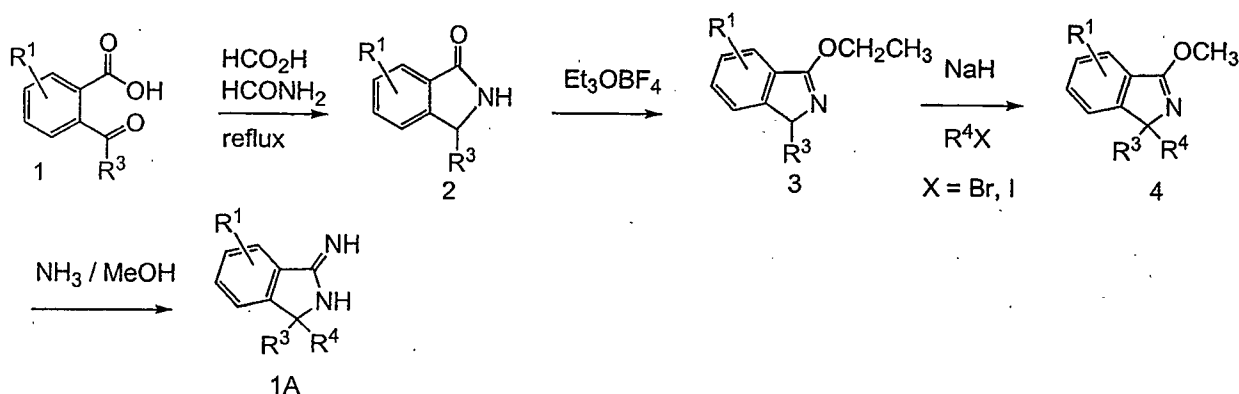
One skilled in the art will recognize that reagents and solvents actually used may be selected from several reagents and solvents well known in the art to be effective equivalents. Hence, when a specific solvent or reagent is mentioned, it is meant to be an illustrative example of the conditions desirable for that particular reaction scheme and in the preparations and examples described below.

General Methods of Preparing Compounds of Formula I

In the following reaction scheme, each variable may be any moiety within that variable's definition.

The compounds of formula 1A can be synthesized according to Reaction Scheme I. Compound 1 is reacted with HCO₂H and HCONH₂ to yield compound 2. Compound 2 is then reacted with Et₃OBf₄ to give compound 3. Compound 3 is then reacted with sodium hydride and the halide R⁴X, where X may be, for example Br or I to yield compound 4. Compound 1A is formed by reacting compound 4 with ammonia and methanol.

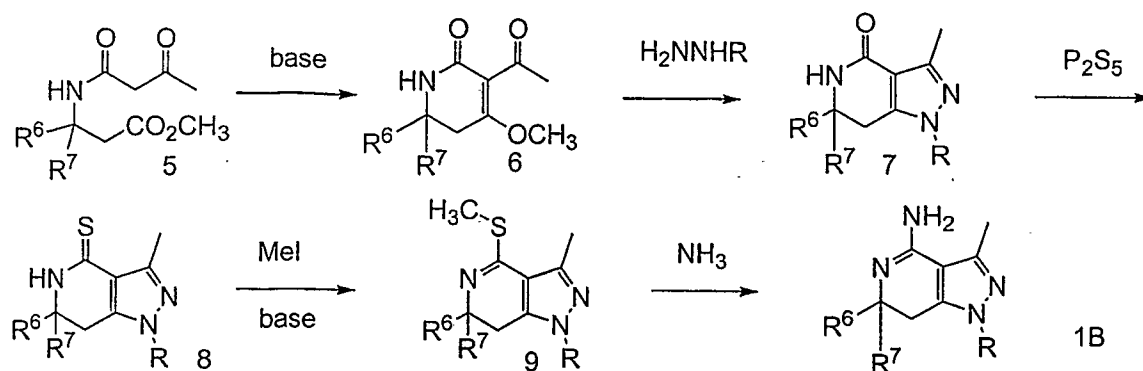
Reaction Scheme 1



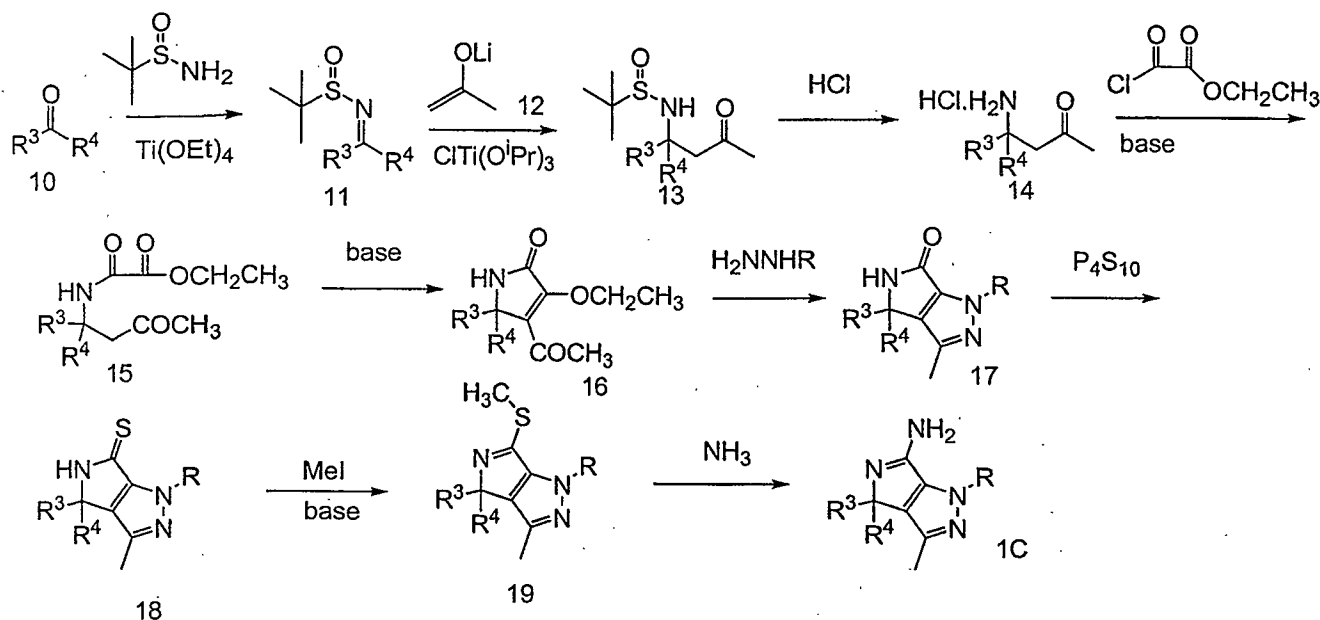
Compounds of formula 1B can be prepared by Reaction Scheme 2. Compound 5, prepared by reacting acetoacetyl chloride with a methyl beta-amino carboxylate, is reacted with a base such as sodium methoxide in methanol to give compound 6. Compound 6 is reacted with H₂NNHR to give compound 7. Compound 7 is reacted with phosphorous pentasulfide to give compound 8, which is then reacted with methyl iodide and a base to give compound 9. Compound 9 is reacted with ammonia to give a compound of 1B.

Reaction Scheme 2

47



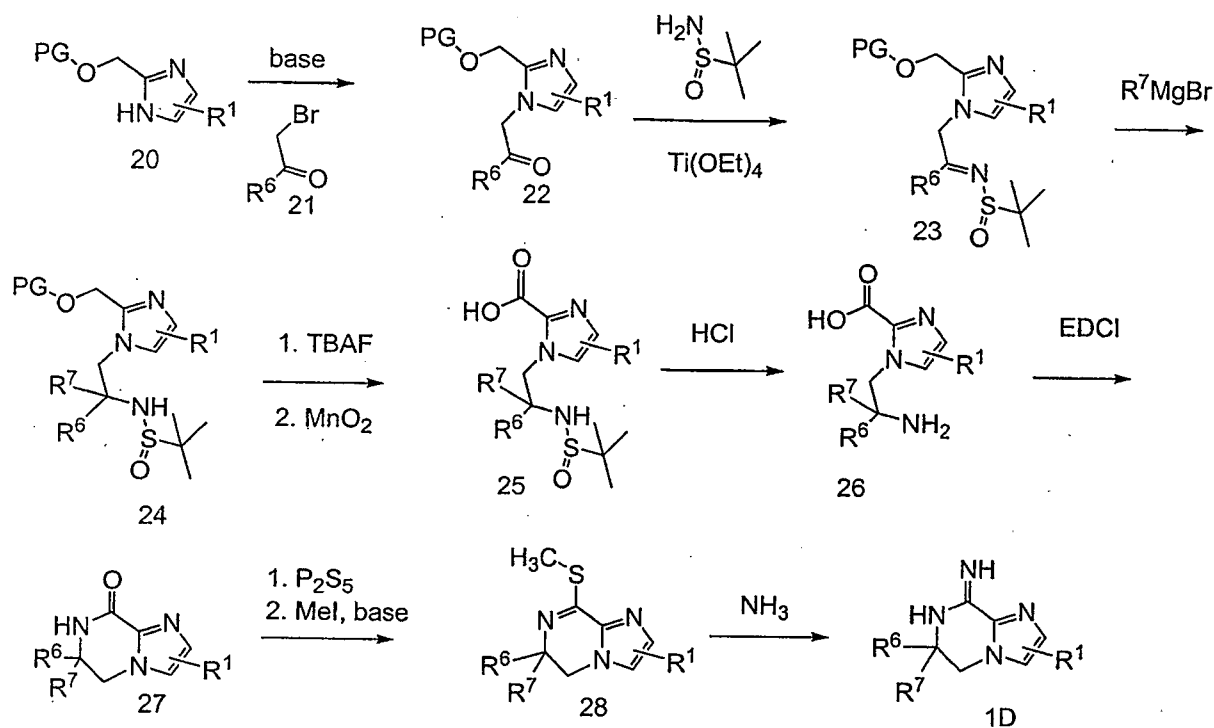
Compounds of formula 1C can be prepared following Reaction Scheme 3 by starting with ketone 10 and reacting it with 2-methyl-2-propanesulfinamide and titanium (IV) ethoxide give compound 11. Compound 11 is then reacted with compound 12 and $\text{ClTi}(\text{O-iPr})_3$ to give compound 13, which is then reacted with a mineral acid, such as HCl to yield compound 14. Compound 14 is reacted with ethyl chlorooxoacetate and a base such as pyridine to yield compound 15, which is then cyclized in base such as sodium ethoxide in ethanol to form compound 16. Compound 16 is reacted with H_2NNHR to give compound 17. Reacting compound 17 with phosphorous pentasulfide gives compound 18. Compound 18 is then reacted with methyl iodide in the presence of a base such as sodium hydride to give compound 19. Compound 19 is then reacted with ammonia to give a compound of formula 1C.

Reaction Scheme 3

5

The compounds of formula 1D can be made following the synthesis outlined in Reaction Scheme 4. Compound **20** (described in *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, (1999), 7(8), 1665-1682 when R¹ = H and PG = t-butyltrimethylsilyl) is reacted with ketone **21** in base to yield compound **22**. In this reaction scheme PG is a protecting group, such as TBDMS ("t-butyltrimethylsilyl") moiety. Compound **22** is then reacted with 2-methyl-2-propanesulfonamide and titanium (IV) ethoxide to give compound **23**. Reacting compound **23** with R⁷MgBr yields compound **24**. Compound **25** is formed by reacting compound **24** first with tetrabutylammonium fluoride ("TBAF") and then with an oxidizing agent such as manganese dioxide. Reacting compound **25** with a mineral acid such as HCl gives compound **26**, which is then cyclized to compound **27** with 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride ("EDCI"). Compound **27** is first reacted with phosphorous pentasulfide and then methyl iodide in base to give compound **28**. Compounds of formula 1D are formed from compound **28** by the reaction of compound **28** with ammonia.

20

Reaction Scheme 4

5

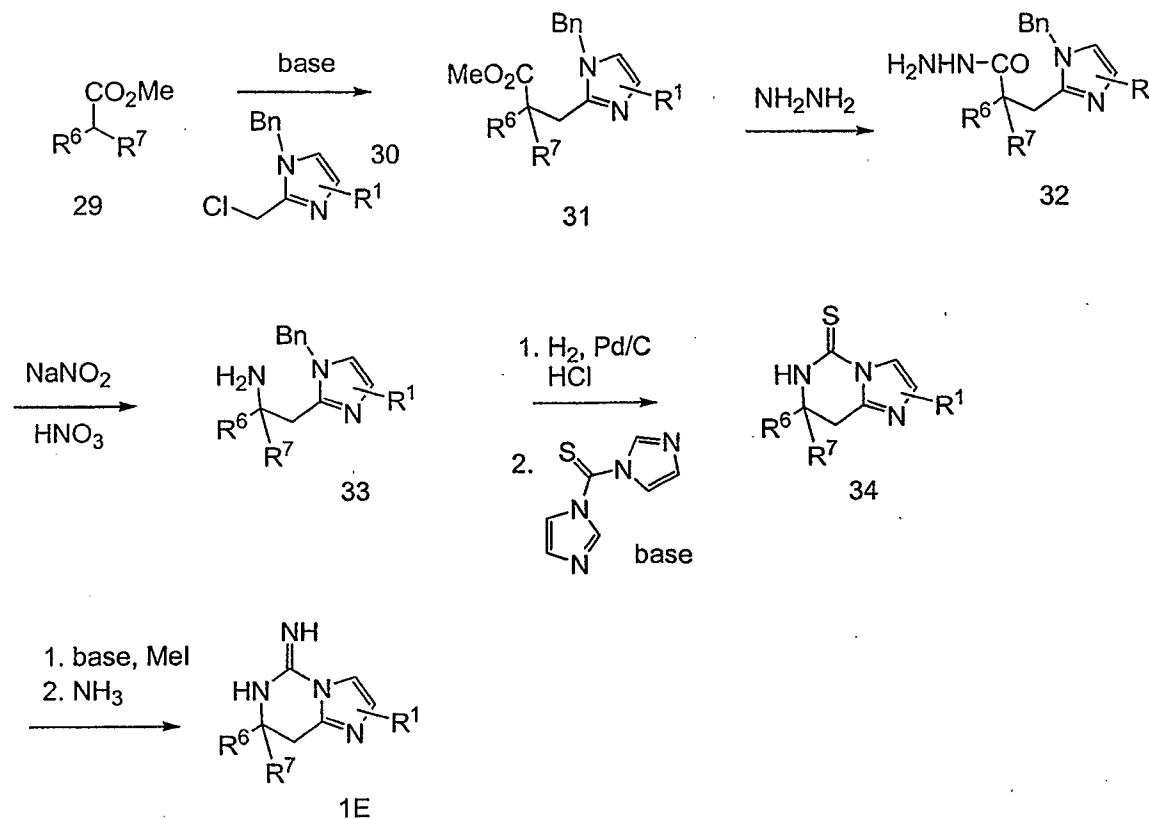
Reaction Scheme 5 outlines a synthesis to prepare compounds of formula 1E. Compound 29 is reacted with compound 30 in the presence of a base such as lithium hexamethyldisilazane to give compound 31 where Bn is benzyl.

10 Compound 31 is reacted with hydrazine give compound 32, which is then reacted with sodium nitrite in an acid, such nitric acid, to give compound 33.

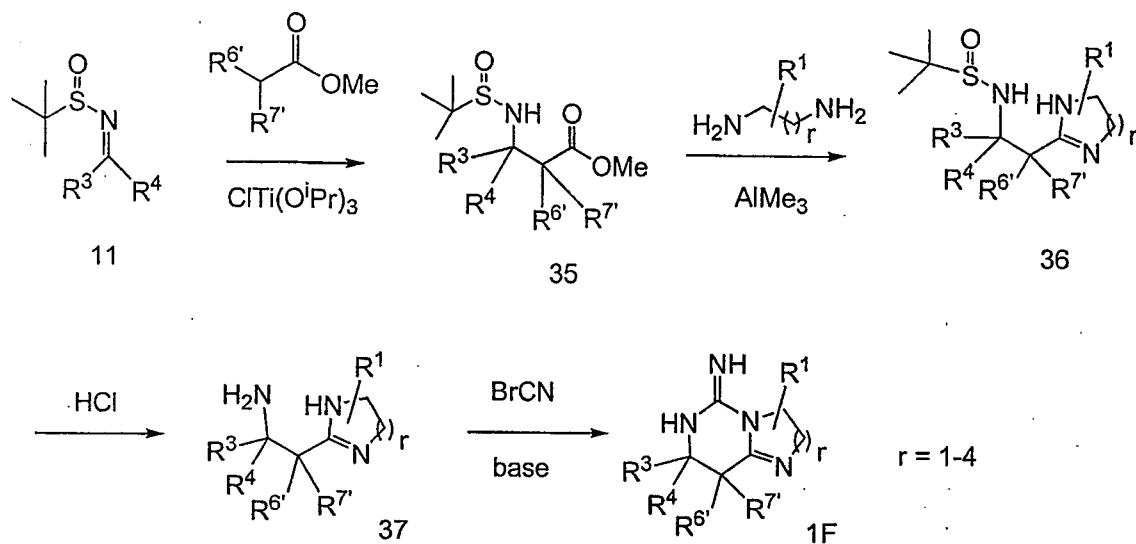
Reaction of compound 33 with hydrogen and palladium on carbon in the presence of an acid, such as HCl, followed by reaction with 1,1'-thiocarbonyl diimidazole and a base such as triethylamine gives compound 34. Compounds of formula 1E are formed from compound 34 by first reacting compound 34 with methyl iodide in the presence of a base, such as sodium hydride, and then with ammonia.

15

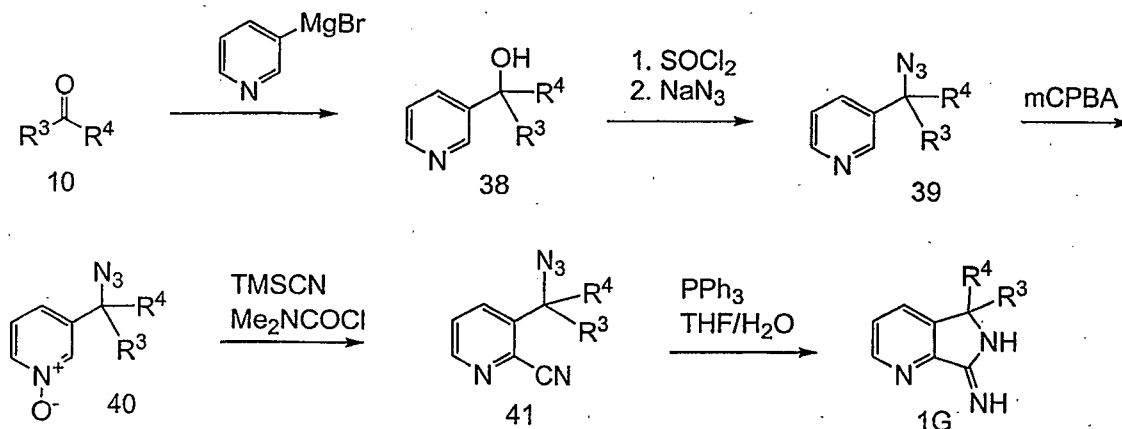
50

Reaction Scheme 5

- 5 Compounds of formula **1F** are prepared as outlined in Reaction Scheme
6. Reaction of an ester with sulfinyl imine **11** and $\text{ClTi}(\text{O-iPr})_3$ affords compound **35**. Condebsation of **35** with a diamine and trimethylaluminum (AlMe_3) affords compound **36**. Hydrolysis of compound **36** with HCl gives compound **37**. Reaction of compound **37** with cyanogen bromide gives compounds of formula
- 10 **1F**.

Reaction Scheme 6

- 5 Compounds of formula 1G can be prepared as described in Reaction Scheme 7. Addition of 3-pyridylmagnesium bromide to the ketone **10** affords adduct **38**. Reaction of **38** with thionyl chloride and displacement of the intermediate chloride by sodium azide affords the azido derivative **39**. Compound **39** is oxidized by mCPBA (meta-chloroperoxybenzoic acid) to give N-oxide **40**. Reaction of **40** with TMSCN (trimethylsilylcyanide) in the presence of dimethylcarbonyl chloride gives the cyanopyridine **41**. Reduction of **41** with PPh₃ (triphenylphosphine) yields compounds of formula 1G.

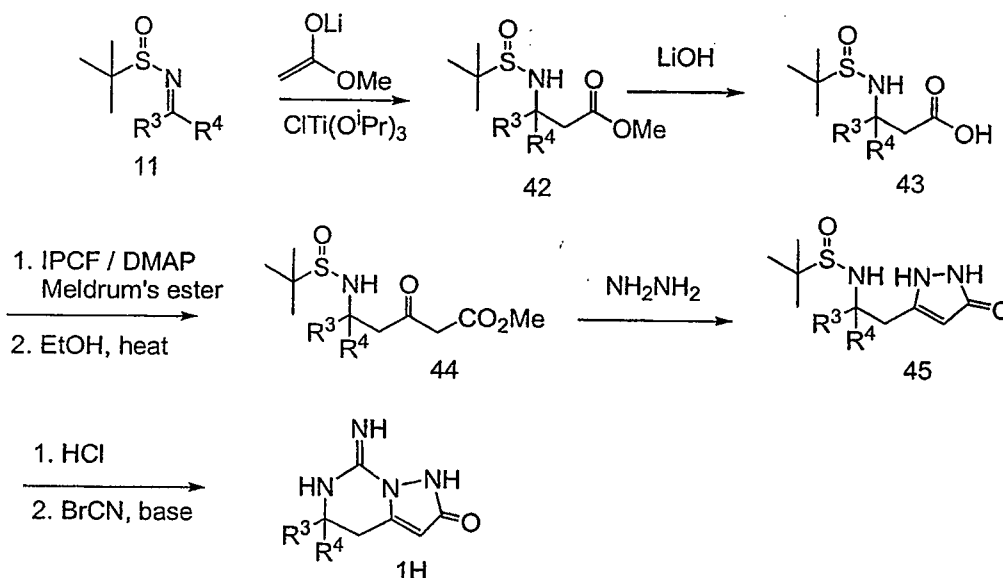
Reaction Scheme 7

In Reaction Scheme 8, the sulfinyl imine **11** is reacted with an enolate derived from methyl acetate in the presence of ClTi(OiPr)₃ to afford the adduct **42**. Hydrolysis of the methyl ester of **42** gives the acid **43**, which is converted to keto ester **44** by

reaction with isopropenyl chloroformate (IPCF) in the presence of 4-dimethylaminopyridine (DMAP) and Meldrum's acid, followed by heating.

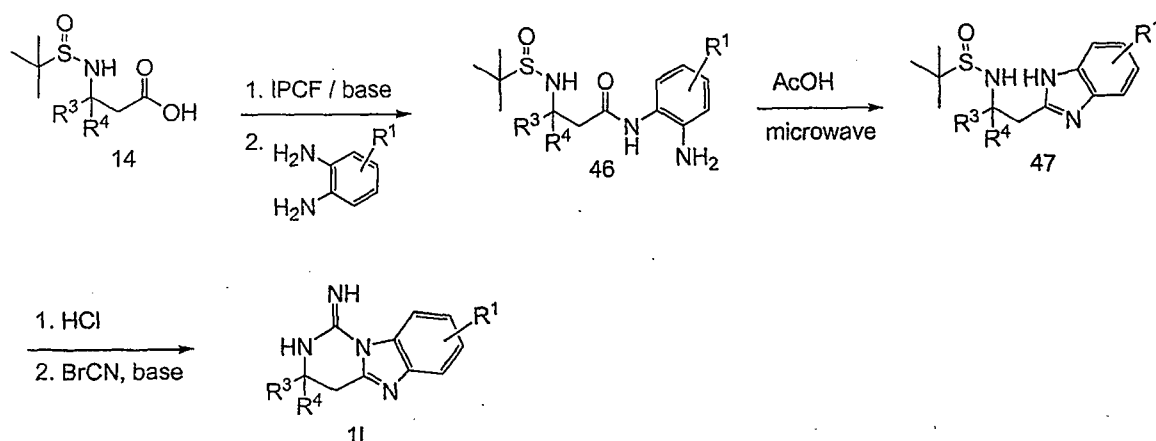
Condensation of **44** with hydrazine gives **45**, which is hydrolyzed with HCl to afford an amine, which is treated with cyanogen bromide in the presence of a base to afford compounds of formula 1H.

Reaction Scheme 8



The preparation of compounds of formula 1I is described in Reaction Scheme 9. Acid **14** is condensed with an o-phenylenediamine in the presence of IPCF and a base to give amide **46**. Cyclodehydration of **46** by reaction with acetic acid (AcOH) under microwave conditions gives benzimidazole **47**. The sulfinyl group of **47** is hydrolyzed by HCl and the resulting diamine derivative is condensed with BrCN to give compounds of formula 1I.

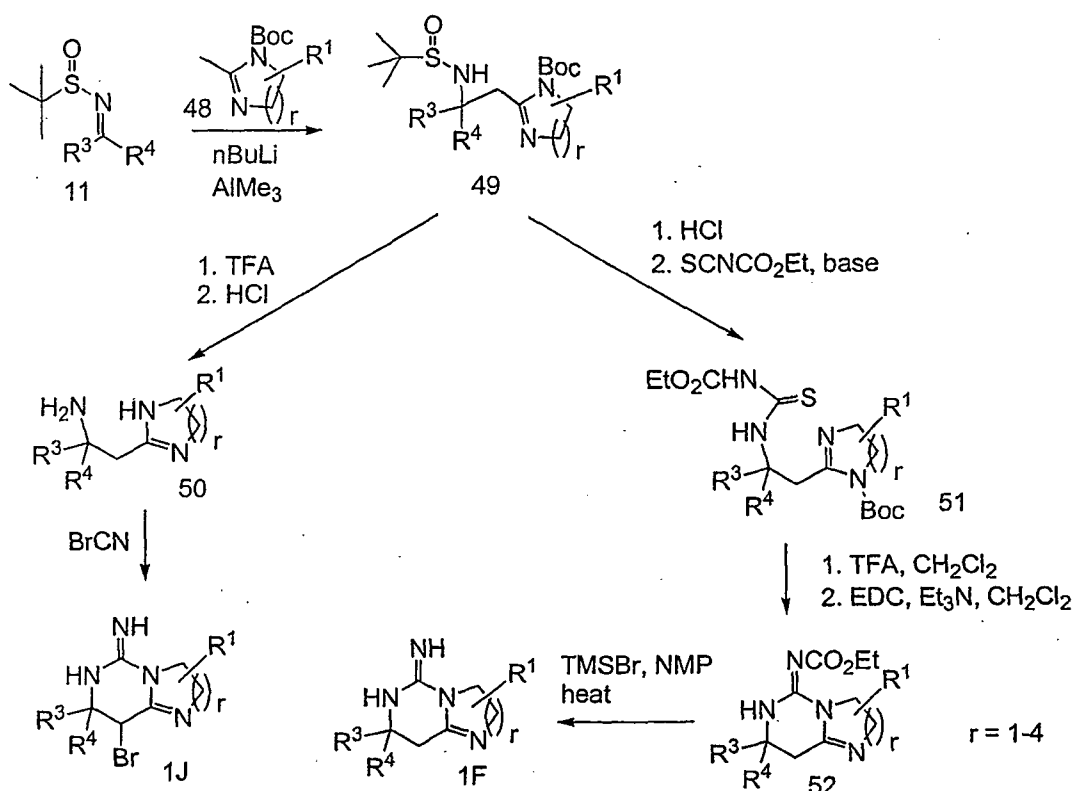
Reaction Scheme 9



Compounds of formula 1J and 1F can be produced by the method outlined in Reaction Scheme 10. Reaction of sulfonamide 11 with an anion derived from a methyl substituted cyclic amidine 48 in the presence of trimethylaluminum (AlMe_3) affords the adduct 49. Treatment of 49 with TFA to remove the Boc protecting group is followed by cleavage of the sulfinyl group to give 50. Condensing 50 with BrCN affords compounds of formula 1J.

Alternatively, hydrolysis of the sulfinyl group of 49 with HCl is followed by reaction with ethyl isothiocyanatoformate in the presence of a base to give thiourea derivative 51. Subjection of 51 to TFA to remove the Boc group followed by intramolecular guanidine formation mediated by EDC (1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride) and triethylamine (Et_3N) gives 52. Cleavage of the carbamate of 52 by TMSBr (trimethylsilyl bromide) gives compounds of formula 1F.

Reaction Scheme 10

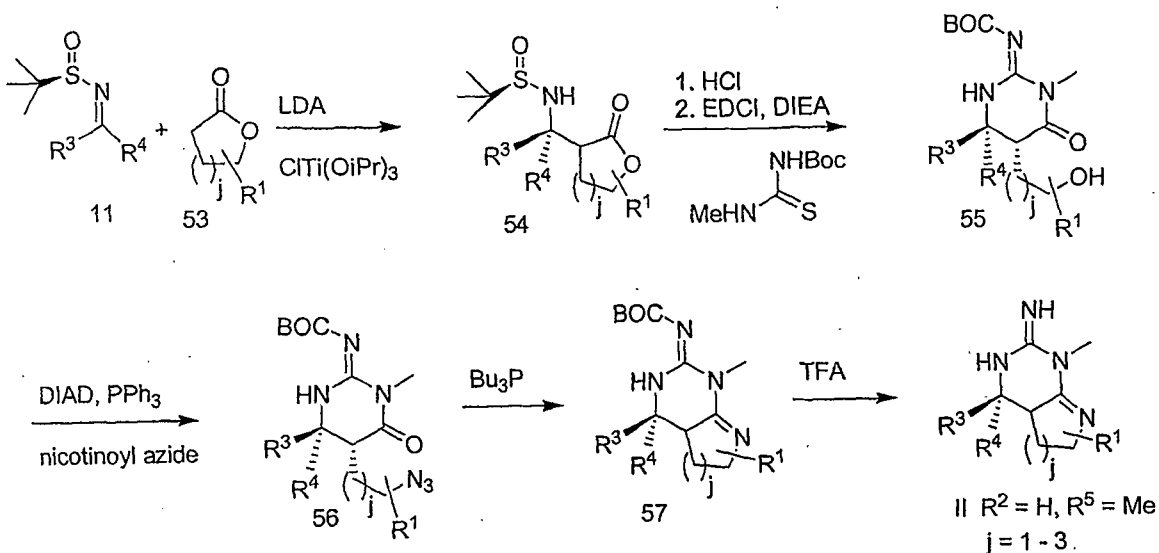


General Methods of Preparing Compounds of Formula II

The compounds of formula II can be prepared as outlined in Scheme 11.

- 5 Addition of an appropriate precursor, for example an anion of lactone **53**, to sulfinyl imine **11**, affords the addition product **54**. Treatment of **54** with HCl to cleave the sulfinyl group, followed by coupling with N-Boc-N'-methylthiourea with EDCI affords the cyclic imino product **55**. The hydroxyl group of **55** can be converted to an azide **56** by treatment with azide under Mitsunobu conditions. Aza-Wittig reaction of **56** with
- 10 Bu_3P affords the bicyclic structure **57**, which upon treatment with TFA affords compounds of formula II where $\text{R}^2 = \text{H}$ and $\text{R}^5 = \text{Me}$.

Reaction Scheme 11

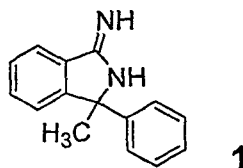


The following Preparative Examples are intended to illustrate, but not limit, the scope of the invention.

5

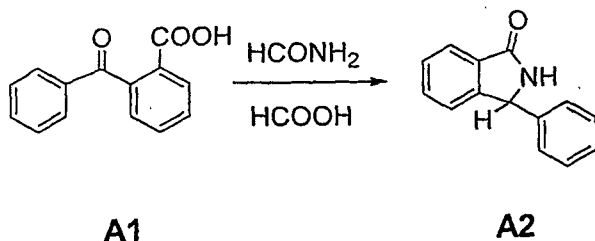
Preparative Examples

Compound Example 1



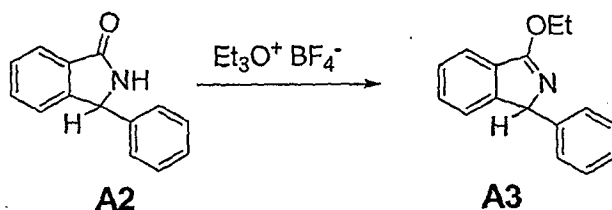
10

Step 1

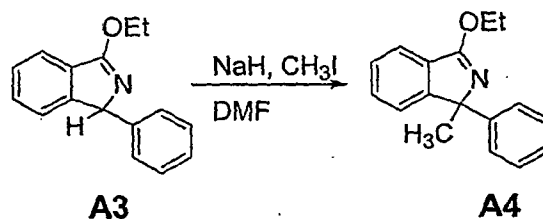


15

A mixture of 2-benzoylbenzoic acid **A1** (11.3 g, 50 mmol) in formic acid (54 g, 1.2 mol) and formamide (29.7 g, 0.66 mol) was heated at reflux for 22 h. The solid was collected by filtration, washed with ice- H_2O and dried in vacuo to give **A2** (10.1 g, 97%). 1H -NMR ($CDCl_3/CD_3OD$): δ =7.77 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 6H), 5.78 (s, 1H). MS m/e 210 ($M+H$) $^+$.

Step 2

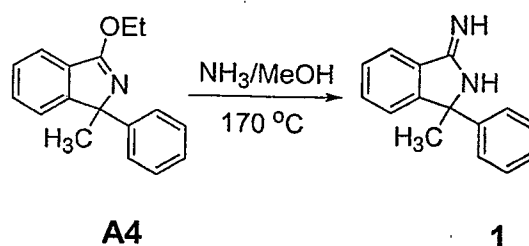
In analogy to the published procedure (M. Eberle and W.J. Houlihan, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 36, 3167), a suspension of **A2** (2.09 g, 10.0 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (60 mL) was treated with 1 M triethyloxonium tetrafluoroborate in CH_2Cl_2 (12 mL, 12.0 mmol) at RT. The mixture was stirred at RT for 22 h. The reaction was quenched with saturated sodium carbonate (50 mL) and stirred vigorously for 0.5 h. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (100 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (K_2CO_3) and concentrated. The residue was purified by column chromatography (silica gel, elution with CH_2Cl_2) to give the product **A3** (900 mg, 38%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =7.56 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 8H), 5.66 (s, 1H), 4.53 (m, 2H), 1.45 (m, 3H). MS m/e 238 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Step 3

In analogy to the published procedure (M.K. Eberle et. al, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 894), to a N_2 flushed flask was added NaH (60% in mineral oil, 44 mg, 1.1 mmol) and anhydrous DMF (3 mL). After the flask was purged with argon, a solution of **A3** (237 mg, 1.0mmol) in DMF (1.5 mL) was added. The mixture was stirred at RT for 5 min. Then CH_3I (213 mg, 1.5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at RT for 16 h. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (100 mL), then quenched with saturated NH_4Cl . The organic layer was washed with H_2O and brine, then dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified by column chromatography

(silica gel, elution with hexane) to give the product **A4** (220 mg, 88%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =7.48 (m, 1H), 7.16-7.39 (m, 8H), 4.51 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.45 (m, 3H). MS m/e 252 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

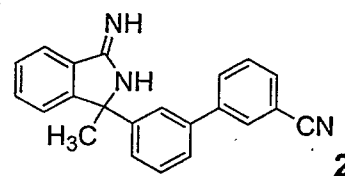
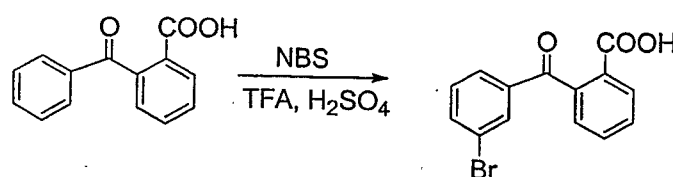
Step 4

10

A solution of **A4** (70 mg, 0.28 mmol) in 7 N NH_3/MeOH (15 mL) was heated at 170 °C in a high pressure reactor for 6 h. The reaction mixture was cooled to RT and concentrated. Purification by PTLC (10% MeOH (2M NH_3)/ CH_2Cl_2 , developed 3 times) gave the product **1** (17 mg, 27%). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ =7.68 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 5H), 7.13-7.22 (m, 3H), 1.77 (s, 3H). LCMS t_R =2.63 min m/e 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Compound Example 2

15

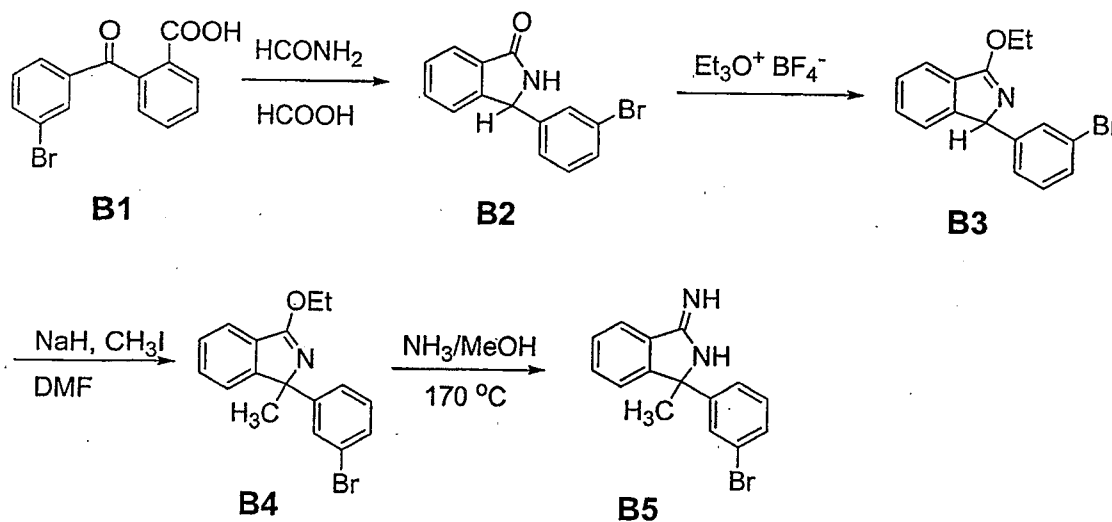
Step 1

20

To a solution of 2-benzoylbenzoic acid **A1** (11.3 g, 50.0 mmol) in TFA (60 mL) was added concentrated H_2SO_4 (12 mL). Then NBS (13.3 g, 75.0 mmol) was added at RT over 10 min. The mixture was stirred at RT for 3 days. The reaction mixture was poured into ~100 g of ice- H_2O , extracted with EtOAc (200 mL x5). The organic layer was washed with H_2O (200 mL x3) and brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated.

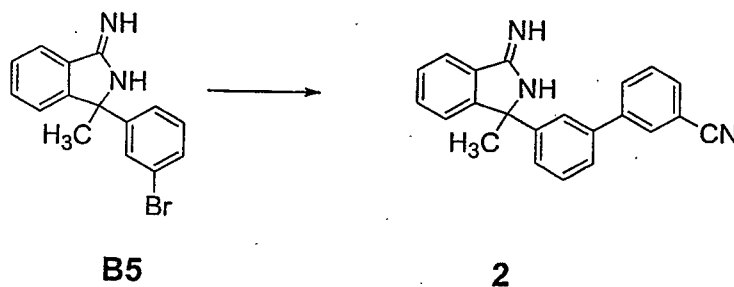
To the residue was added 100 mL of cold H₂O. The product (13.2 g) was obtained by filtration. LCMS showed that ~62% of desired product **B1**, 12% of dibromo-products and 23% of starting material were in the mixture. LCMS t_R =2.93 min m/e 305 (M+H)⁺.

5

Step 2

In analogy to the sequence of reactions described in Example 1, **B1** was converted to **B5**. ¹H-NMR (CD₃OD): δ=7.68 (m, 1H), 7.28-7.43 (m, 6H), 7.14 (t, 1H, J = 8Hz), 1.73 (s, 3H). LCMS t_R =2.95 min m/e 303 (M+H)⁺.

10

Step 6

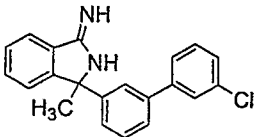
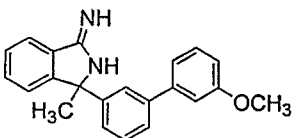
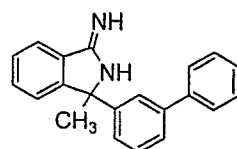
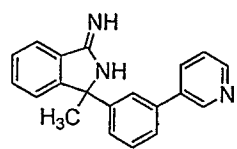
15

A mixture of **B5** (30mg, 0.10 mmol), 3-cyanophenylboronic acid (22 mg, 0.15 mmol), K₂CO₃ (28 mg, 0.20 mmol), and PS-Ph₃P-Pd (0.1 mmol/g, 50mg, 0.005 mmol) in ethanol (1 mL) and H₂O (0.1 mL) was degassed with N₂ and then heated in a microwave reactor at 110 °C for 20 min. The mixture was filtered and concentrated. The residue was purified by PTLC (10% (2M NH₃ MeOH)/CH₂Cl₂) to give **2** (23 mg,

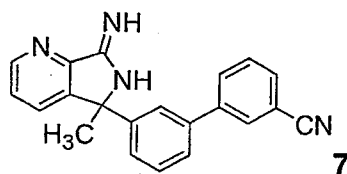
71%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=7.70\text{--}7.75(\text{m}, 2\text{H})$, $7.41\text{--}7.56(\text{m}, 10\text{H})$, $1.86(\text{s}, 3\text{H})$. LCMS $t_{\text{R}}=3.14\text{ min}$ $m/e\ 324(\text{M}+\text{H})^+$.

By analogy to the procedures of Example 2, the following compounds were prepared:

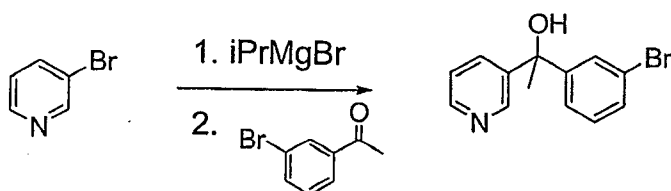
5 **Table 1**

Example	Structure	Mass spectrum
3		MS $m/e\ 333$ $(\text{M}+\text{H})^+$
4		MS $m/e\ 329$ $(\text{M}+\text{H})^+$
5		MS $m/e\ 299$ $(\text{M}+\text{H})^+$
6		MS $m/e\ 300$ $(\text{M}+\text{H})^+$

Compound Example 7

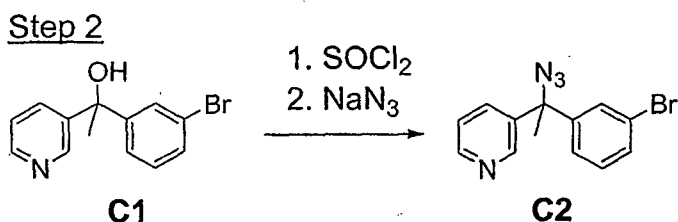


Step 1

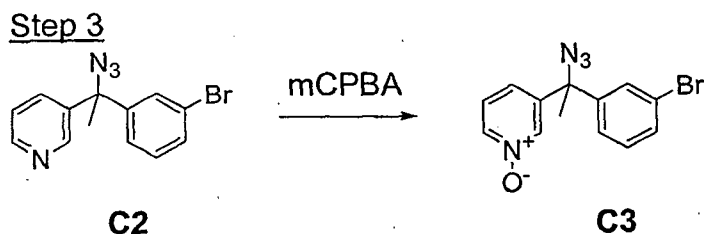


C1

To a solution of 3-bromopyridine (7.9 g, 50 mmol) in THF (50 ml) was added 2M isopropylmagnesium chloride in THF (22.5 ml, 45 mmol). The mixture was stirred for 2 h and 3-bromoacetophenone (9.95 g, 50.0 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 4 h and quenched with saturated NH_4Cl . The mixture was extracted with EtOAc (2x200 ml) and the combined organic layers were washed with saturated NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated. The residue was purified by column chromatography (gradient 0-70% EtOAc/Hexanes) to give the product **C1** (1.68 g, 13%). MS(M+H):278, 280

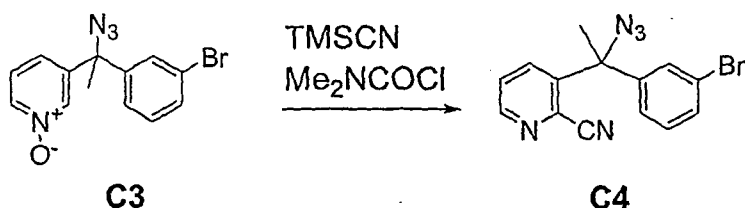


A mixture of the product of Step 1 **C1** (1.26 g, 4.53 mmol) and thionyl chloride (0.595 g, 5.00 mmol) in anhydrous toluene (12 ml) was stirred at 80°C for 45 minutes. The mixture was concentrated and the residue was dissolved in DMSO (10 ml). Sodium azide (0.878 g, 13.5 mmol) was added and the mixture was stirred at 50°C for 1 h. The mixture was diluted with water (50 ml) and extracted with EtOAc (2x100 ml). The combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO_4 , and concentrated to give the crude product **C2** (1.05 g). MS(M+H):303, 305



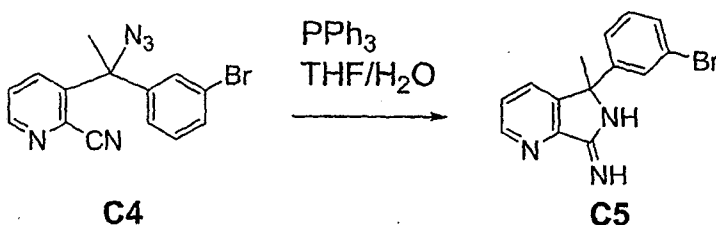
A mixture of the product **C2** (190 mg, 0.629 mmol) and mCPBA (155 mg, 0.692 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) was stirred for 80 minutes. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (50 ml) and extracted with saturated NaHCO_3 and brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , concentrated, and purified by column chromatography (gradient 0-2% MeOH/ CH_2Cl_2) to give the product **C3** (210 mg, 100%). MS(M+H):319, 321.

Step 4



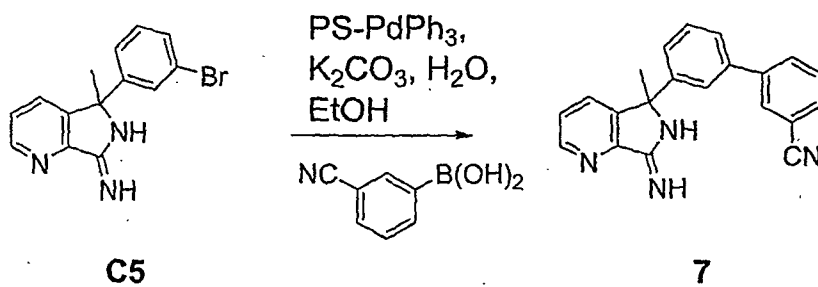
To a solution of the product of Step 3 **C3** (210 mg, 0.629 mmol) in anhydrous CH_3CN (5 ml) was added TMSCN (103 mg, 1.04 mmol) and dimethylcarbamyl chloride (112 mg, 1.04 mmol). The solution was heated to 80°C in a sealed tube for 3.5 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc (60 ml) and washed with water and brine. The organic layer was dried over MgSO_4 , concentrated, and purified by column chromatography (gradient 0-15% EtOAc/Hexanes) to give the product **C4** (40 mg, 19%). MS(M+H): 328, 330

Step 5



To a solution of the product of Step 4 **C4** (40 mg, 0.12 mmol) in THF (2.5 ml) and water (75 μl) was added triphenylphosphine (54 mg, 0.21 mmol). The mixture was stirred for 5 h and 1M trimethylphosphine (0.4 ml) was added. The mixture was stirred for 16 h and concentrated. The residue was purified by preparative TLC (10% 2M NH_3/MeOH in CH_2Cl_2) to give the product **C5** (27 mg, 74%). MS(M+H): 302, 304.

Step 6

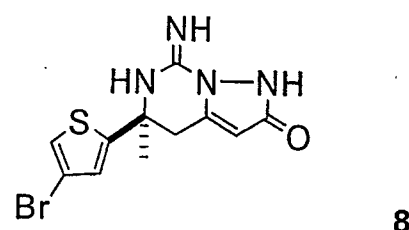


A mixture of the product of Step 5 **C5** (13 mg, 0.043 mmol), 3-cyanophenylboronic acid (9.5 mg, 0.065 mmol), potassium carbonate (12 mg, 0.086 mmol), and PS -PPh₃-Pd (22 mg, 0.0022 mmol) in water (0.1 ml) and EtOH (1 ml) was heated to 110°C in a microwave reactor for 30 minutes. The mixture was filtered, concentrated, and purified by preparative TLC (10% 2M NH₃/MeOH in CH₂Cl₂) to give the product **7** (10 mg, 72%). ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.59 (m, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.61 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 1.90 (s, 3H).

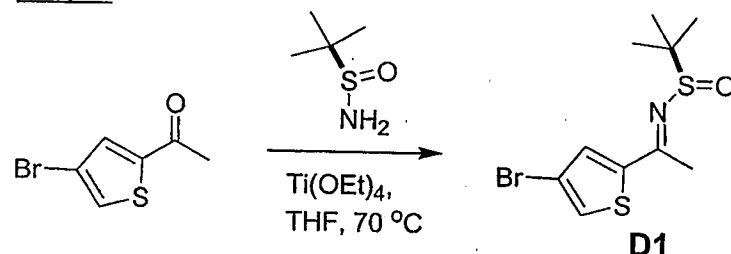
LCMS RT=2.64 min, M+H=325

10

Compound Example 8



Step 1

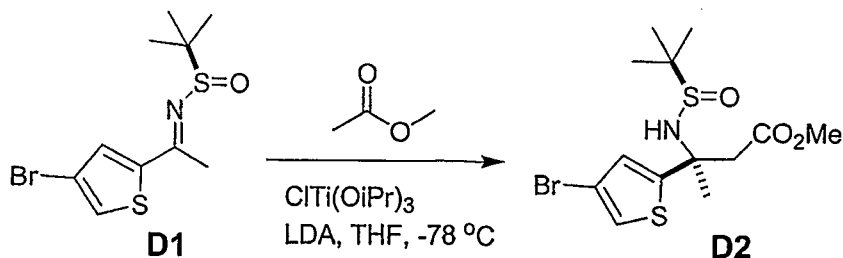


To a solution of (R)-(+)-2-methyl-2-propane sulfonamide (5.0 g, 41 mmol, 1 eq) and 1-(4-bromo-2-thienyl)ethan-1-one (9.3 g, 45 mmol, 1.1eq) in anhydrous THF (70 mL) at room temperature was added Ti(OEt)₄ (17.3 mL, 82.6 mmol, 2 eq). The mixture was heated at 70 °C for 24 h. After cooling to room temperature, the mixture was poured into 70 mL of brine under vigorous stirring. The resulting suspension was filtered through a pad of Celite and the solid was washed with EtOAc (2 x 100 mL). The filtrate was washed with brine (100 mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated in vacuo. The residue was chromatographed on silica gel by eluting with hexane/EtOAc (5:1) to give 10.1 g (80%) of **D1** as a yellow solid. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.39 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.3 (s, 9H). MS(ESI): MH⁺ = 309.7. HPLC t_R = 7.1 min.

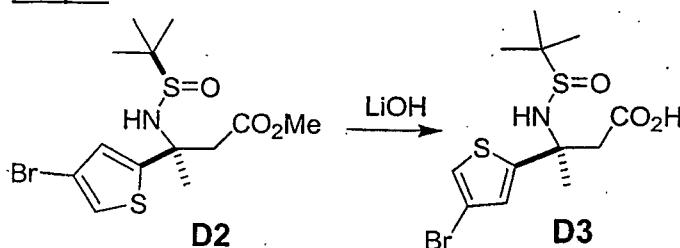
25

Step 2

63



To a solution of methyl acetate (5.15 mL, 64.8 mmol, 2 eq) in THF (5 mL), LDA (2M in heptane/THF, 34 mL, 68 mmol, 2.1 eq) was added dropwise via a syringe at -78 °C. After stirring at -78 °C for 30 min, a solution of ClTi(Oi-Pr)₃ (32.5 mL, 136 mmol, 4.2 eq) in THF (90 mL) was added dropwise to form an orange-colored enolate solution. After stirring for another 30 min, a solution of **D1** (10.0 g, 32.4 mmol, 1 eq) in THF (20 mL) was added dropwise via a syringe. The mixture was stirred at -78 °C for 3 h and TLC showed no starting material left. A saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 eq) was added and the suspension was warmed up to room temperature. The mixture was diluted with H₂O (100 mL) and stirred for 10 min. The mixture was then partitioned between H₂O (100 mL) and EtOAc (150 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 150 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to give a brown oil. Chromatography on silica gel using 50% EtOAc/hexanes as eluent gave 7.82 g (63%) of **D2** as a yellow solid. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.14 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.8 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 1.79 (m, 3H), 1.3 (s, 9H). MS(ESI): MH⁺ = 383.7. HPLC t_R = 7.05 min.

Step 3

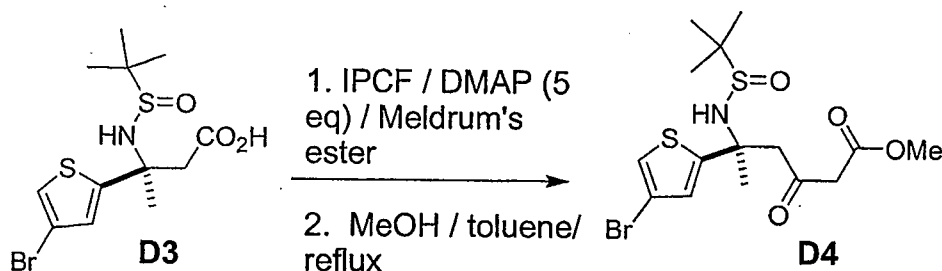
20

To a solution of **D2** (2.6 g, 6.8 mmol) in 5mL of MeOH/H₂O (3:2 v/v) was added LiOH (0.49 g, 20 mmol, 3 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in 15% MeOH/CH₂Cl₂ (20 mL) and filtered through a short silica column. The eluent was collected and concentrated to give 2.2 g (88%) of **D3** as an off-white solid. ¹HNMR

25

(CDCl₃, 300 MHz): δ 7.05 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.81 (m, 2H), 1.66 (br. s, 3H), 1.20 (m, 9H). MS (ESI): MH^+ = 369.7. HPLC t_R = 6.2 min.

Step 4



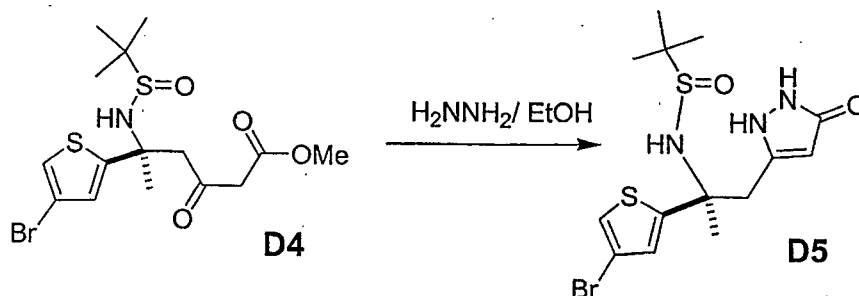
5

10

15

To a solution of isoprenyl chloroformate (0.62 mL, 3.5 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (3.0 mL) was added dropwise a solution of **D3** (1.0 g, 2.7 mmol, 1 eq), DMAP (1.66 g, 15.6 mmol, 5 eq), and Meldrum's acid (0.47 g, 3.2 mmol, 1.2 eq) in CH₂Cl₂ (9 mL) at -5 °C. After stirring at -5 °C for 2 h, the resulting mixture was washed with 5 % KHSO₄, water, brine, dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo to give 1.45 g of a yellow oil. The oil was dissolved in 20 mL of toluene and 5 mL of MeOH and the mixture was heated at reflux for 5 h. The solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography using 1:2 EtOAc/hexane as eluent to give 1.31 g (88%) of **D4** as a yellow oil. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.06 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.49-3.32 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.24 (s, 9H). MS (ESI): MH^+ = 425.7. HPLC t_R = 6.9 min.

Step 5

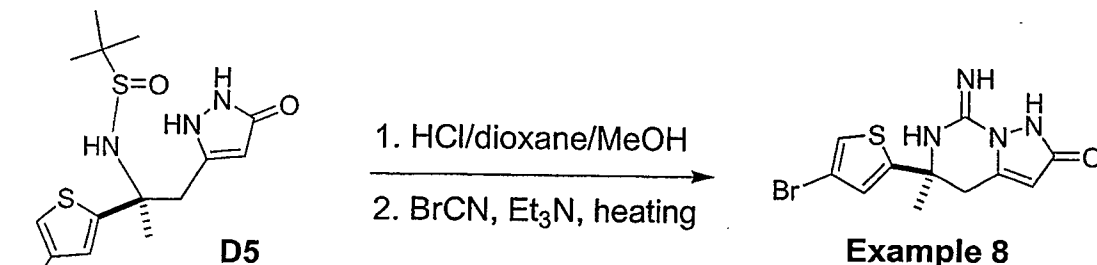


20

To a solution of **D4** (0.093 g, 0.22 mmol, 1 eq) in ethanol (0.5 mL) was added hydrazine (0.02 mL, 0.44 mmol, 2 eq). The reaction mixture was heated at 50 °C for 3 h. The solvent was evaporated to give 0.090 g (99%) of **D5** as a yellow oil. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.1 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.6 (br s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.24 (br s,

1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.81 (br s, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.29 (br s, 9H). MS (ESI): MH^+ = 407.7. HPLC t_R = 5.5 min.

Step 6

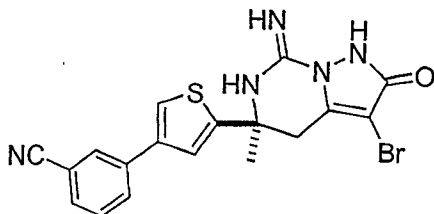


To a solution of **D5** (0.90 g, 0.22 mmol, 1 eq) in MeOH (2.5 mL) at 0 °C was added 4N HCl in dioxane (3.2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. The solvent was evaporated and the residue dissolved in 1.2 mL of MeOH. After stirring at room temperature for 15 min, the mixture was concentrated under reduced pressure to give 0.098 g (100 %) of (S)-3-(2-amino-2-(4-bromothiophen-2-yl)propyl)-1, 2-dihydropyrazol-5-one HCl salt as a yellow solid.

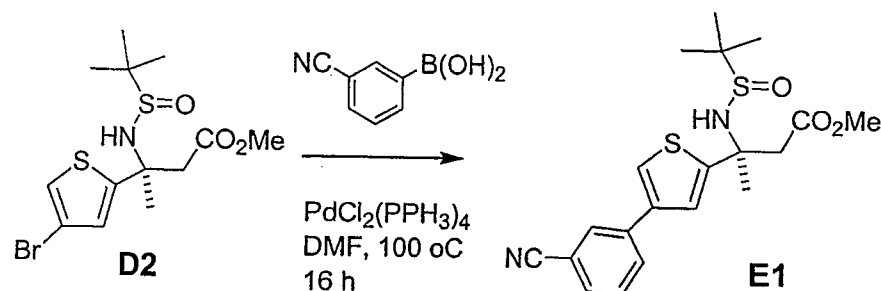
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.72 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.70-3.6 (m, 2H), 3.4 (br s, 2H), 2.05 (br s, 1H), 2.00 (br s, 1H), 1.76 (s, 3H). MS (ESI): MH^+ = 303.8.

HPLC t_R = 1.5 min. A solution of (S)-3-(2-amino-2-(4-bromothiophen-2-yl)propyl)-1,2-dihydropyrazol-5-one HCL salt (0.044 g, 0.15 mmol) in EtOH (3 mL) was treated with BrCN (0.022 g, 0.20 mmol, 1.4 eq) at room temperature for 16 h. The solvent was evaporated and the residue was purified by reverse phase preparative HPLC to give 0.030 g (53%) of **Example 8** as a white solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.72 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.70-3.6 (m, 2H), 3.4 (br s, 2H), 2.05 (br s, 1H), 2.00 (br s, 1H), 1.76 (s, 3H)d. MS (ESI): $MH^+ + 1$ = 329.8. HPLC t_R = 1.2 min.

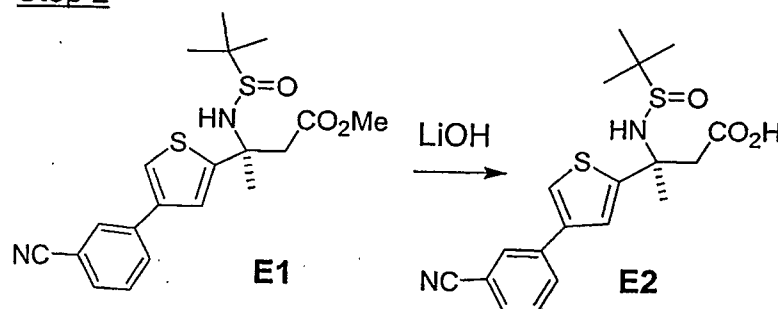
Compound Example 9



Example 9

Step 1

A mixture of **D2** (500 mg, 1.3 mmol), 3-cyanophenylboronic acid (385 mg, 2.6 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (92 mg, 0.13 mmol) and potassium carbonate (7.8 mmol, 1.1 g) in 25 mL of N,N-dimethylformamide was heated at 100°C under argon for 16 h. After cooling to room temperature, the mixture was filtered and the filtrate evaporated. The residue was subjected to flash column chromatography (hexanes/EtOAc 1:3) to provide 307 mg (58%) of **E1** as a brown solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.78 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.82(s, NH), 3.63(s, 3H), 3.12(s, 2H), 1.85(s, 3H), 1.32(s, 9H). MS (ESI): $\text{MH}^+ = 405.4$. HPLC $t_R = 7.3$ min

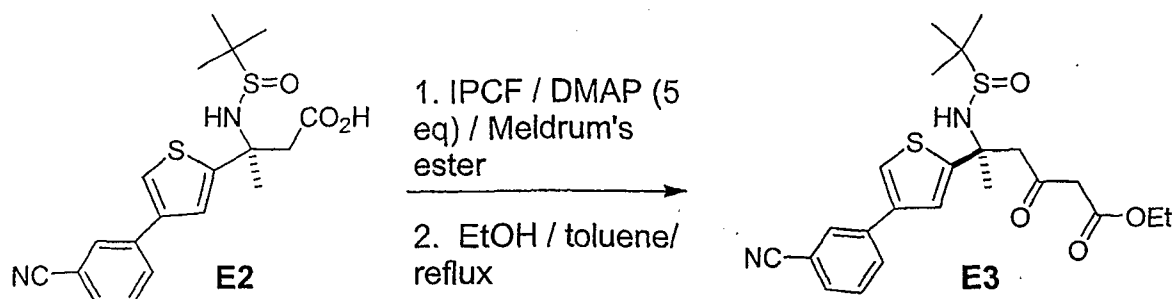
Step 2

15

Following a similar procedure as described in Example 8, hydrolysis of **E1** provided **E2** as a white solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.94 (br s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54-7.37 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 2.81 (m, 2H), 1.83 (br. s, 3H), 1.21 (m, 9H). MS (ESI): $\text{MH}^+ = 390.7$. HPLC $t_R = 6.6$ min.

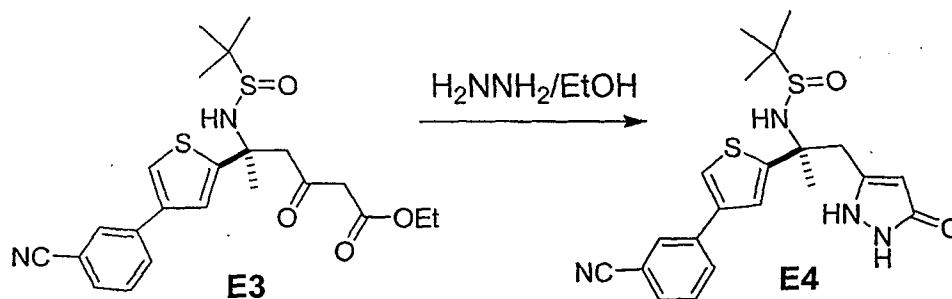
20

Step 3



Following a similar procedure as described in Example 8, **E3** (0.61 g, 55% yield) was obtained from **E2** as a yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.81 (br s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.54-7.37 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.63-3.32 (m, 4H), 1.77 (br. s, 3H), 1.25-1.20 (m, 12H). MS (ESI): $\text{MH}^+ = 460.7$. HPLC $t_R = 7.2$ min.

Step 4

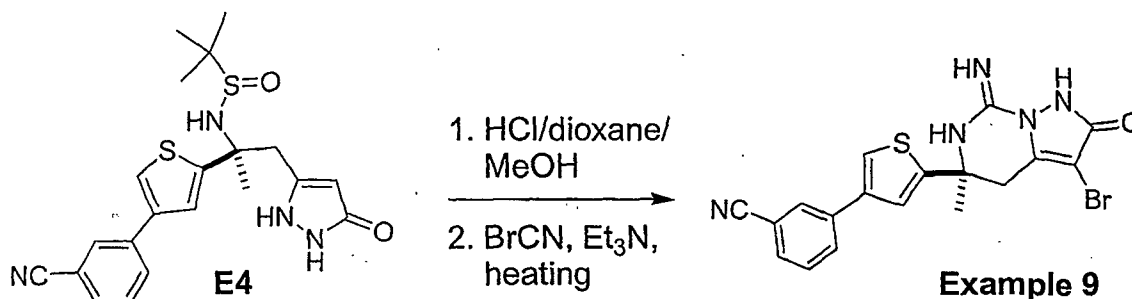


10

A mixture of **E3** (0.14 g, 0.30 mmol) and hydrazine (0.014 mL, 0.45 mmol, 1.5 eq) in EtOH (1 mL) was heated at 50 °C for 2 h. The solvent was evaporated to give 0.12 g (90%) of **E4** as a yellow oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.80 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.32-3.28 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.29 (br s, 9H). MS (ESI): $\text{MH}^+ = 429.4$.

15

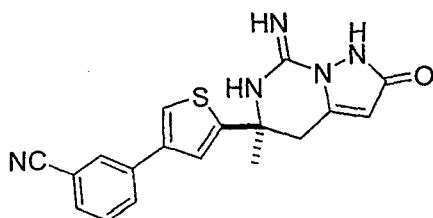
Step 5



Example 9

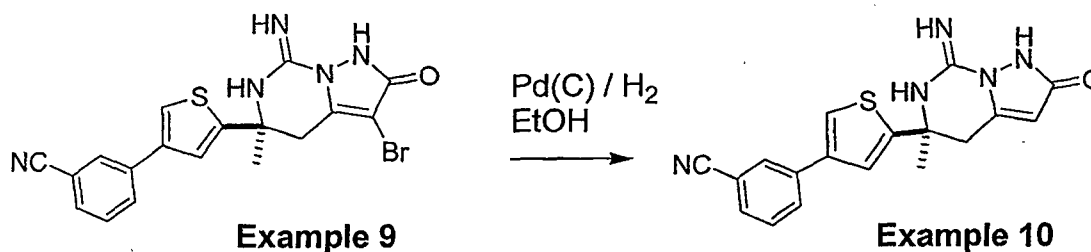
To a solution of **E4** (0.018 g, 0.56 mmol, 1 eq) in MeOH (2.0 mL) at 0 °C was added 4N HCl in dioxane (1.0 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The solvent was evaporated and the residue dissolved in 1.2 mL of MeOH. After stirring for 15 min, the mixture was concentrated under reduced pressure to give 0.020 g (100 %) of (3-(5-((S)-2-amino-1-(5-oxo-2, 5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl) propan-2-yl) thiophen-3-yl) benzonitrile HCl salt as a yellow solid. The (S)-3-(2-amino-2-(4-bromothiophen-2-yl)propyl)-1,2-dihydropyrazol-5-one HCl salt (0.018 g, 0.056 mmol) was dissolved in EtOH (2 mL) was treated with BrCN (0.009 g, 0.08 mmol) at room temperature for 16 h. The solvent was evaporated and the residue was purified by reverse phase preparative HPLC to give 0.003 g (53%) of **Example 9** as a white solid. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 12.09 (br s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.61-7.44 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.76 (s, 3H). MS (ESI): MH⁺ = 429.9. HPLC t_R = 5.5 min.

Compound Example 10



Example 10

Step 1



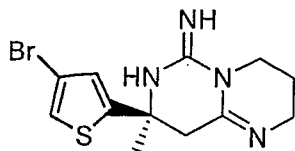
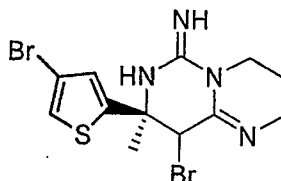
Example 9

Example 10

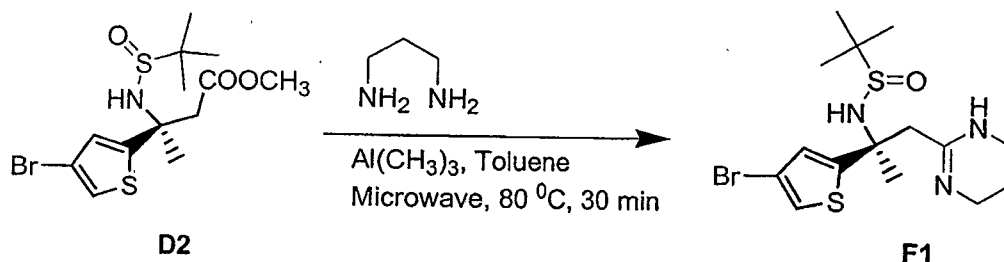
A mixture of **Example 9** (0.020 g, 0.047 mmol) and Pd(C) (25 mg) in EtOH (5 mL) was hydrogenate at room temperature under a hydrogen balloon for 16 h. The reaction mixture was filtered through Celite and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by reverse phase preparative HPLC to give 0.0030 g (18 %) **Example 10** as a white solid. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.98 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.8-3.34 (m, 1H),

3.33 (s, 3H), 3.24-3.22 (m, 1H), 1.90 (s, 3H). MS (ESI): $MH^+ = 350.0$. HPLC $t_R = 5.2$ min.

5

Compound Example 11**Example 11**Compound Example 12**Example 12**

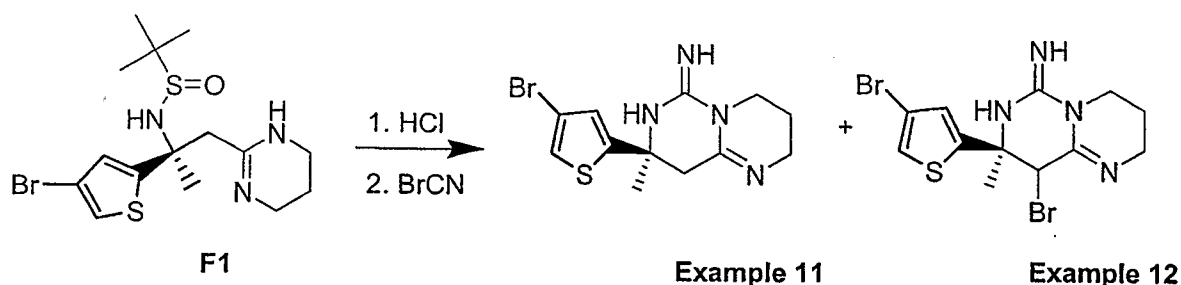
10

Step 1

15

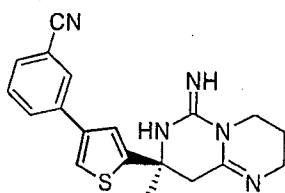
20

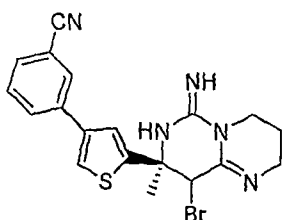
To a solution of 1,3-diaminopropane (116 mg, 1.6 mmol, 2 eq) in 5 mL of toluene at $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ bath was added dropwise $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (2M in toluene, 0.75 mL, 1.5 mmol, 1.9 eq). The mixture was stirred at $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 5 min followed by the slow addition of a solution of **D2** (300 mg, 0.79 mmol, 1 eq) in 2 mL of toluene. The cold bath was removed and the mixture was first stirred at RT for 5 min followed by heating in a microwave reactor at $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 min. The mixture was cooled to RT, quenched with water (5 mL), and diluted with EtOAc (20 mL). The solid was filtered off and the filtrate was washed with brine (10 mL x 2), dried (Na_2SO_4), and concentrated to give **F1** as a yellowish gum. MS (ESI): $MH^+ = 406.3$. HPLC $t_R = 5.2$ min. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.65(s, NH), 7.09 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.67(s, NH), 2.65-2.90 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.30 (m, 11 H).

Step 2

To a solution of crude **F1** (~79 mmol) in 10 mL of MeOH was added 1 mL of 4M HCl/dioxane. After stirring at RT for 3 h, the reaction mixture was concentrated and the crude product was purified on reverse phase preparative HPLC. The purified product was dissolved in 3 mL of sat. Na₂CO₃ and extracted with EtOAc (30 mL x 3). The combined organic phase was dried (Na₂SO₄) and concentrated to give 182 mg (76%) of (S)-2-(4-bromothiophen-2-yl)-1-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)propan-2-amine as a white solid. MS (ESI): MH⁺ = 302.2. HPLC t_R = 1.1 min.

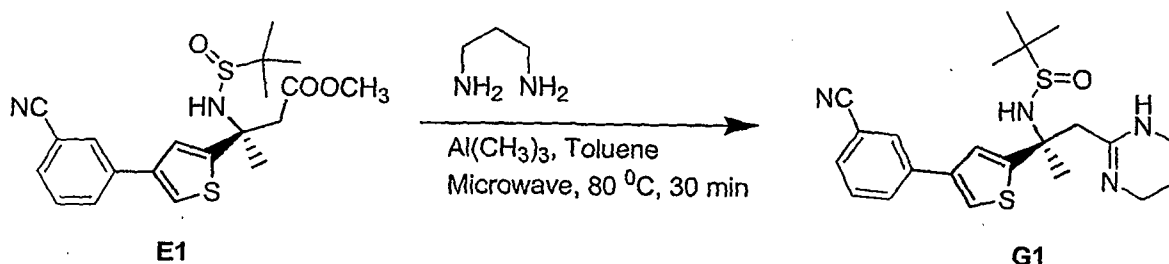
To a solution of (S)-2-(4-bromothiophen-2-yl)-1-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)propan-2-amine (35 mg, 0.12 mmol) in 4 mL of EtOH/CH₂Cl₂ (3:1, v/v) under argon was added BrCN (18 mg, 0.17 mmol, 1.4 eq). After stirring at RT for 16 h, the mixture was concentrated and the crude product was purified on reverse phase preparative HPLC to give 1.5 mg (4%) of **Example 11** as a white solid. MS (ESI): MH⁺ = 327.1. HPLC t_R = 4.4 min. In addition, 15 mg of **Example 12** was obtained as a white solid. MS (ESI): MH⁺ = 407.2. HPLC t_R = 4.8 min. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.22(s, 1H), 6.96(s, 1H), 5.58(s, 1H), 3.83(m, 2H), 3.57(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.92(s, 3H).

Compound Example 13**Example 13**Compound Example 14



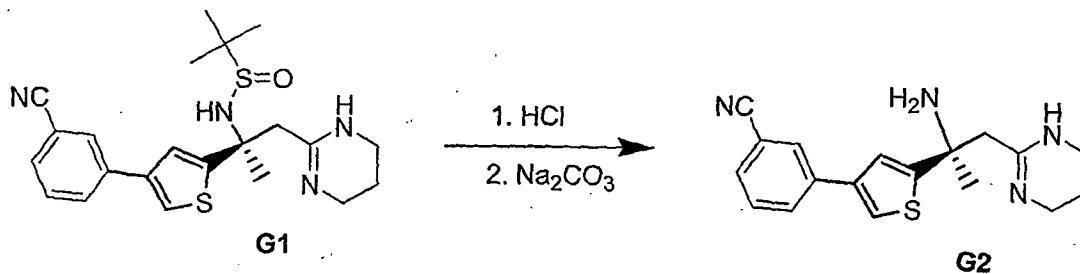
Example 14

Step 1



To a solution of 1,3-diaminopropane (37 mg, 0.50 mmol) in 4 mL of dry toluene under argon at -5 °C was slowly added trimethylaluminum (2M in toluene, 0.25 mL, 0.50 mmol) in 5 min. The mixture was stirred at -5 °C for 5 min and a solution of **E1** in 2 mL of toluene was slowly added in 5 min. The bath was removed and the mixture was stirred for 5 min and then heated under microwave at 80 °C for 30 min. The reaction mixture was cooled to room temperature and quenched by 1 mL of water. 50 mL of ethyl acetate was added and the mixture was filtered. The filtrate was washed twice with brine and dried (Na₂SO₄). The solvent was removed and the residue was redissolved in dichloromethane and passed through a short silica plug using 15% methanol in dichloromethane to yield 90.5 mg (42%) **G1** as a yellow solid. MS (ESI): MH⁺= 429.5. HPLC t_R = 5.1 min.

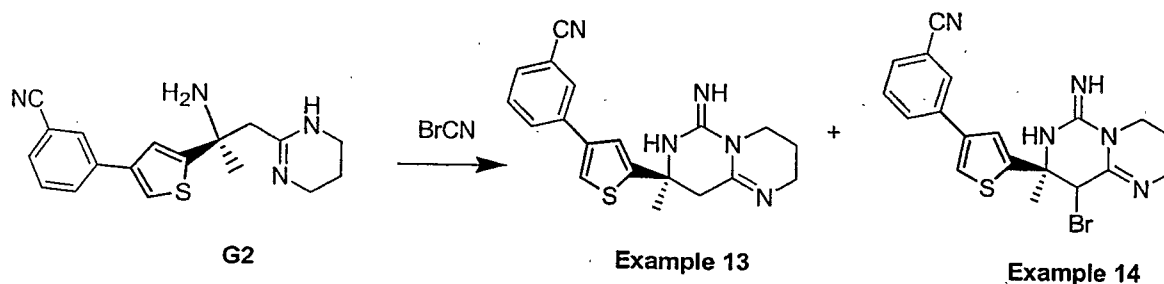
Step 2



To a solution of **G1** (90 mg, 0.21 mmol) in 5 mL of methanol was added 1 mL of 2M HCl in dioxane. The mixture was stirred at room temperature for 3 h and the

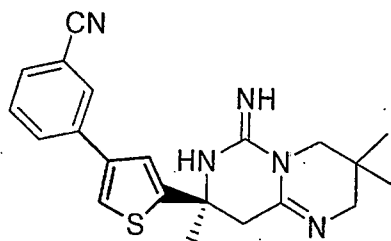
solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was suspended in 5 mL of saturated sodium carbonate and extracted with ethyl acetate (10 mL x 3). The organic phases were combined and dried (Na_2SO_4). The solvent was removed and 66 mg (97%) of **G2** was obtained as a sticky solid. MS (ESI): $\text{MH}^+ = 325.0$, HPLC $t_R = 4.1$ min.

Step 3



To a solution of **G2** (60 mg, 0.18 mmol) in 2 mL of dry dichloromethane was added cyanogen bromide (23.5 mg, 0.22 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight and the solvent was evaporated. The residue was purified using preparative HPLC to produce 10.5 mg (17%) of **Example 13** as a white solid. MS (ESI): $\text{MH}^+ = 350.1$, HPLC $t_R = 5.1$ min. The HPLC purification also produced 11 mg (14%) of **Example 14** as a white solid. MS (ESI): $\text{MH}^+ = 428.0$, HPLC $t_R = 5.3$ min.

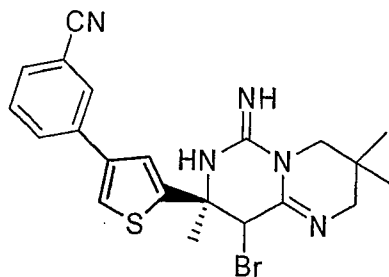
Compound Example 15



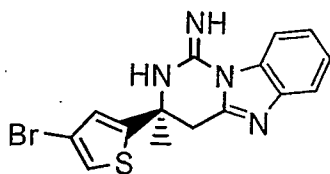
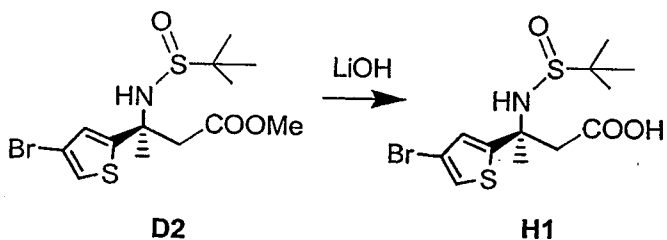
Example 15

Example 15 was prepared following a similar procedure as described for Example 13. MS (ESI): $\text{MH}^+ = 378.1$. HPLC $t_R = 4.8$ min.

Compound Example 16

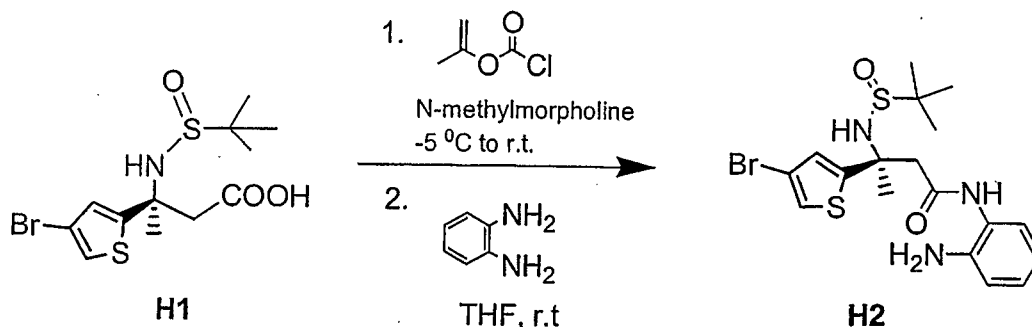
**Example 16**

Example 16 was prepared following a procedure similar to that described for Example 14. MS (ESI): $MH^+ = 456.0$. HPLC $t_R = 5.6$ min. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.5-8.0(m, 6H), 5.48(s, 1H), 3.2-3.5(m, 4H), 1.9 (s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.46 (s, 3H).

Compound Example 17**Example 17**Step 1

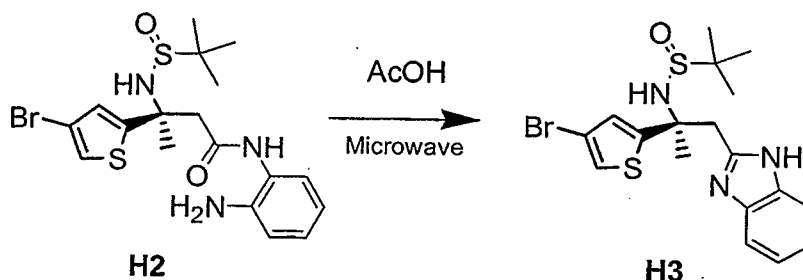
To a solution of **D2** (400 mg, 1.0 mmol) in 10 mL of MeOH was added a solution of LiOH (100 mg, 4.1 mmol, 4.1 eq) in 3 mL of water. After stirring at RT for 16 h, the mixture concentrated. The residue was purified through short silica gel column (15% MeOH/ CH_2Cl_2) to give 400 mg (100%) of **H1** as a white solid.

Step 2



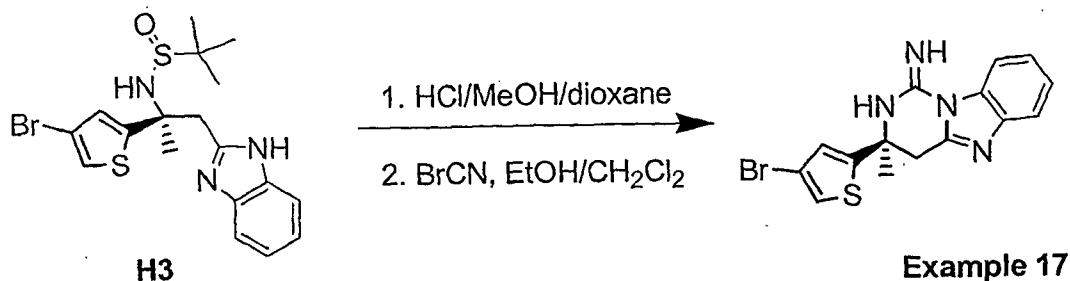
To a solution of **H1** (200 mg, 0.52 mmol) in 10 mL of THF at -5 °C was added N-methylmorpholine (58 mg, 0.57 mmol, 1.1 eq) followed by the slow addition of a solution of isopropenyl chloroformate (70 mg, 0.58 mmol, 1.1 eq) in 2 mL of THF over 5 min. Finally, a solution of 1,2-diaminobenzene (114 mg, 1.1 mmol, 2 eq) in 1 mL of THF was added. The mixture was stirred at -5 to 0 °C for 1 h and then at RT for 16 h. The mixture was concentrated and the residue was redissolved in EtOAc (20 mL), washed with NaHCO₃ and saturated brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated. Silica gel column chromatography (5% MeOH/EtOAc) gave 106 mg (44%) of **H2** as a yellow sticky solid. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.23 (s, 1H), 7.20-6.65 (m, 6H), 5.86 (s, 1H), 3.08 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). MS (ESI): MH⁺ = 458.4. HPLC t_R = 6.1 min.

Step 3



A solution of **H2** (98 mg, 0.21 mmol) in 4 mL of AcOH was heated in a microwave reactor at 100 °C for 10 min. The mixture was concentrated to give 90 mg (100%) **H3** as a yellow sticky solid. MS (ESI): MH⁺ = 440.2. HPLC t_R = 6.3 min

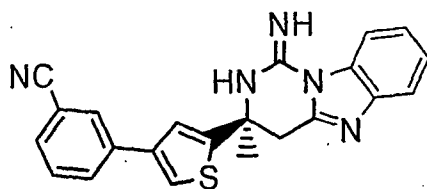
Step 4



The crude **H3** (~0.21 mmol) was treated with HCl/dioxane (4N, 2 mL) in 10 mL of MeOH at RT for 3 h. After evaporation of the solvent, the residue was partitioned between EtOAc (50 mL) and 10% NaHCO₃ (10 mL). The organic layer was separated and aqueous layer was extracted again with EtOAc (50 mL). The combined organic phase was washed with saturated brine, dried (Na₂SO₄), and concentrated to give 80 mg (100%) of (S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-bromothiophen-2-yl)propan-2-amine as a light brown solid. MS (ESI): MH⁺ = 336.1 HPLC t_R = 4.1 min.

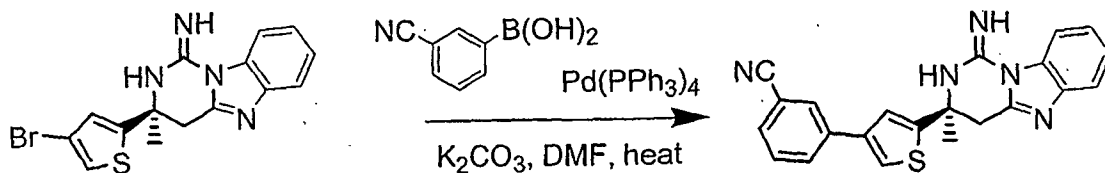
To a solution of (S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-(4-bromothiophen-2-yl)propan-2-amine (80 mg, 0.21 mmol) in 8 mL of EtOH/CH₂Cl₂ (3:1 v/v) was added BrCN (38 mg, 0.36 mmol, 1.5 eq). After stirring at RT for 16 h, the mixture was concentrated and the residue was purified on reverse phase preparative HPLC to give 31 mg (41%) of **Example 17** as a white solid. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.78 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.87 (d, J = 17 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H). MS (ESI): MH⁺ = 361.3. HPLC t_R = 4.7 min.

Compound Example 18



Example 18

Step 1

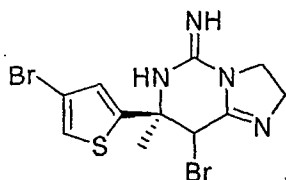


Example 17

Example 18

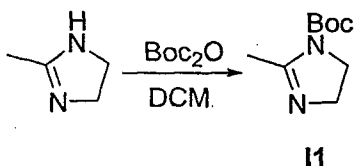
A mixture of **Example 17** (14 mg, 0.039 mmol), 3-cyanophenylboronic acid (17 mg, 0.12 mmol, 3 eq), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (5 mg, 0.004 mmol, 0.1 eq), and potassium carbonate (1M in H₂O, 0.5 mL, 0.5 mmol, 13 eq) in 1 mL of DMF was heated at 100 °C in a microwave reactor for 15 min. The mixture was concentrated and the residue was purified on reverse phase preparative HPLC to give 13 mg (87%) of **Example 18** as a white solid. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.85-7.30 (m, 10 H), 4.15 (d, J = 17 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H). MS (ESI): MH⁺ = 384.1. HPLC t_R = 5.4 min.

Compound Example 19



Example 19

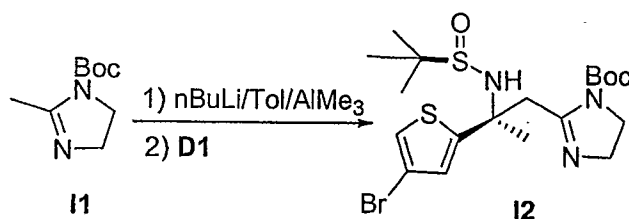
Step 1



To a solution of 2-methyl-2-imidazole (5 g, 59 mmol, 1.0 eq) in 60 mL of dichloromethane at 0 °C was added (Boc)₂O (13.6 g, 1.05 eq) portionwise over 5 min. The mixture was stirred at RT for 4 h, and TLC showed no starting material left. The content was then washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated to give 9.5 g (87%) of **11** slightly as a yellow solid. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.75 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

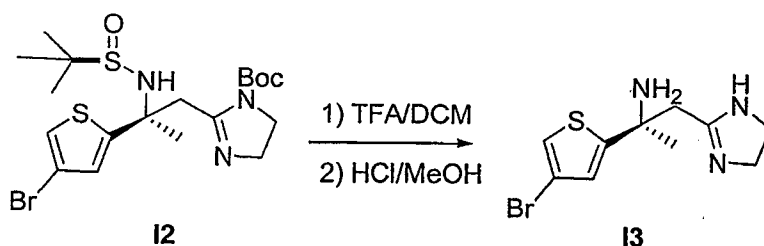
Step 2

77



To a solution of **I1** (2.54 g, 13.8 mmol, 2.0 eq) in 23 mL of toluene at -78°C was added dropwise nBuLi (1.6M, 9.5 mL, 2.2 eq) and the mixture was stirred at -78°C for 10 min (solution A). Meanwhile, to a solution of **D1** (2.13 g, 6.9 mmol, 1.0 eq) in 8 mL of toluene at -78°C was slowly added trimethylaluminum (2M in toluene, 4.0 mL, 8.0 mmol, 1.2 eq) and the mixture was stirred for 5 min at -78°C (solution B). Solution B was slowly cannulated to solution A over 20 min. The resulting mixture was stirred at -78°C for 3 h, followed by slow warm-up to 0°C . Saturated aq. Na_2SO_4 solution was added dropwise until gas was no longer evolved upon addition. Dry MgSO_4 powder was then added and the mixture was stirred for 10 min before it was filtered and rinsed with EtOAc. The filtrate was concentrated and the residue was purified on silica gel chromatography (1:1 EtOAc/hexane) to give 2.1 g (62%) of **I2** as a brown oil. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.05 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.55 (d, $J = 24$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 24$ Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.30 (s, 9H). MS (ESI): $\text{MH}^+ = 491.8$. HPLC $t_R = 6.2$ min.

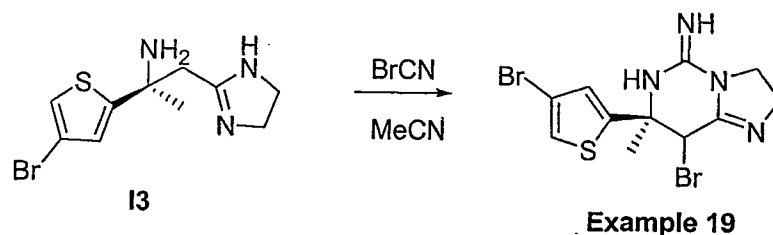
Step 3



A mixture of **I2** (600 mg, 1.2 mmol) with 4 mL of 1:2 (v/v) TFA/ CH_2Cl_2 was stirred at RT for 16 h. The mixture was concentrated and the residue was redissolved in 6 mL of 1.5M HCl/MeOH. After stirring at RT for 16 h, the mixture was concentrated to 230 mg (65%) of **I3** as a brown solid. MS (ESI): $\text{MH}^+ = 288.2$.

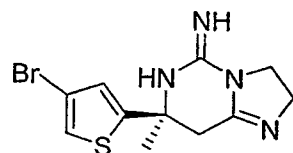
Step 4

78



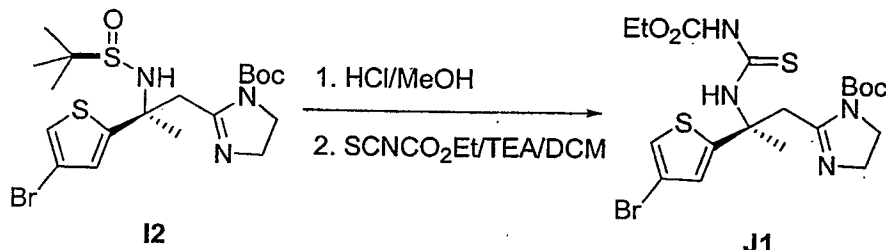
To a solution of **13** (230 mg, 0.80 mmol) in 6 mL of acetonitrile at 0 °C was added dropwise cyanogen bromide (2 mL, 5 M in acetonitrile, 12 eq). After stirring at RT for 2 h, the mixture was concentrated and the residue was chromatographed on silica gel (5% MeOH/ CH₂Cl₂) to give 160 mg (40%) of **Example 19** as yellowish solid. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz, a mixture of ~1:1 diastereomers): δ 7.10 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.0–3.6 (m, 8H), 1.75 (s, 3H), 1.55 (s, 3H). MS (ESI): MH⁺ = 390.9. HPLC t_R = 4.6 min.

Compound Example 20



Example 20

Step 1



A mixture of 1.24 g (2.5 mmol) **12** with 8 mL of 1.5M HCl/MeOH was stirred at RT for 16 h. The solvent was evaporated and the residue was concentrated to give 0.90 g (92%) of (S)-tert-butyl 2-(2-amino-2-(4-bromothiophen-2-yl)propyl)-4,5-dihydroimidazole-1-carboxylate as a brown solid. MH⁺ = 387.8. HPLC t_R = 5.3 min. To a solution of (S)-tert-butyl 2-(2-amino-2-(4-bromothiophen-2-yl)propyl)-4,5-dihydroimidazole-1-carboxylate (~2.5 mmol) in 16 mL of dichloromethane was added Et₃N (0.65 g, 6.4 mmol, 2.5 eq), followed by ethyl isothiocyanatoformate (0.40 g, 3.0 mmol, 1.2 eq). After stirring at RT for 16 h, the mixture was washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated. The residue was chromatographed on silica gel (1:1 EtOAc/hexane) to give 600 mg (50%) of **J1** as a brown solid. ¹HNMR (CDCl₃, 300

MHz): δ 10.65 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.8 (m, 4H), 3.65 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.30 (s, 9H). MS (ESI): MH^+ = 518.7. HPLC t_R = 6.4 min.

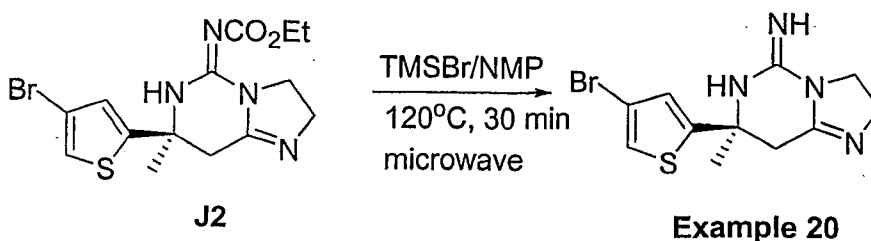
5

Step 2

A mixture of **J1** (600 mg, 1.1 mmol) with 10 mL of 1:2 (v/v) TFA/ CH_2Cl_2 was stirred at RT for 16 h. The solvent was evaporated to give 420 mg (87%) of (S)-ethyl 2-(4-bromothiophen-2-yl)-1-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)propan-2-ylcarbamothioylcarbamate as a brown solide MH^+ = 392.2. HPLC t_R = 5.4 min.

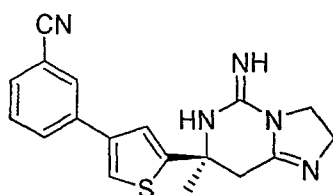
To a solution of (S)-ethyl 2-(4-bromothiophen-2-yl)-1-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)propan-2-ylcarbamothioylcarbamate (~1.1 mmol) in 14 mL of dichloromethane was added diisopropylethylamine (0.59 g, 4.5 mmol, 4 eq), followed by 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.47 g, 2.5 mmol, 2.2 eq).

After stirring at RT for 3 days, the mixture was washed with water, brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated. The crude material was chromatographed on silica gel (5% MeOH/ CH_2Cl_2) to give 300 mg (77%) of **J2** as an amber solid. 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 9.72 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.9 (m, 4H), 3.20 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 16 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H). MH^+ = 385.0. HPLC t_R = 5.3 min.

Step 3

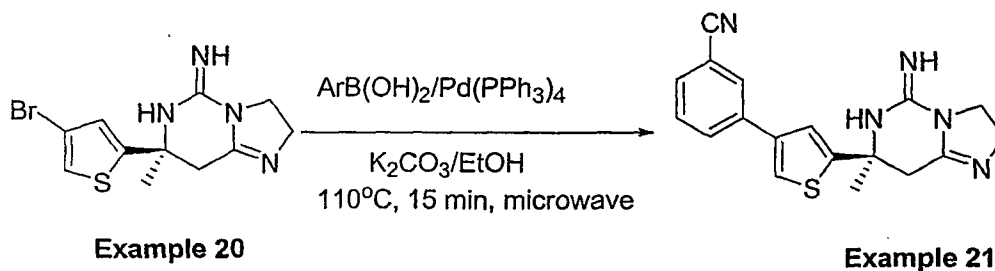
To a solution of **J2** (76 mg, 0.20 mmol, 1 eq) in 2 mL of 1-methyl-2-pyrrolidinone was added bromotrimethylsilane. The mixture was heated at 120 °C in a microwave reactor for 30 min. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (50mL), quenched with saturated aq. NaHCO₃, and then washed with water, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude material was purified by reverse phase preparative HPLC to afford 22 mg (62%) of **Example 20** as a colorless oil. ¹HNMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.43 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.45 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 16 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H). MH⁺ = 313.0. HPLC t_R = 4.3 min.

Compound Example 21



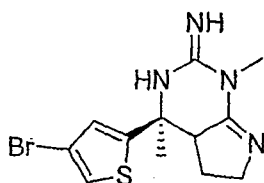
Example 21

Step 1



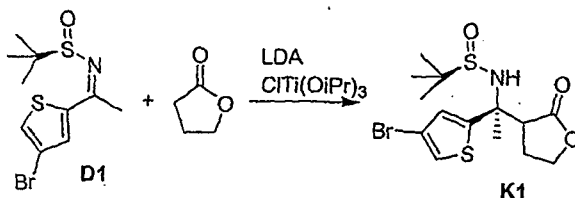
A mixture of **Example 20** (16 mg, 0.05 mmol), 3-cyanophenylboronic acid (16 mg, 0.11 mmol), Pd(PPh₃)₄ (8 mg, 0.007 mmol), and K₃CO₃ (0.5 mL, 1M aq. solution, 0.5 mmol, 10 eq) in 1.5 mL of EtOH was heated at 110 °C in a microwave reactor for 15 min. The mixture was concentrated and the residue was purified by reverse phase preparative HPLC to afford 7 mg (42%) of **Example 21** as a white solid. ¹HNMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 12 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.55 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.2 (m, 2H), 1.90 (s, 3H). MH⁺ + 18 = 354.3. HPLC t_R = 4.6 min.

Compound Example 22



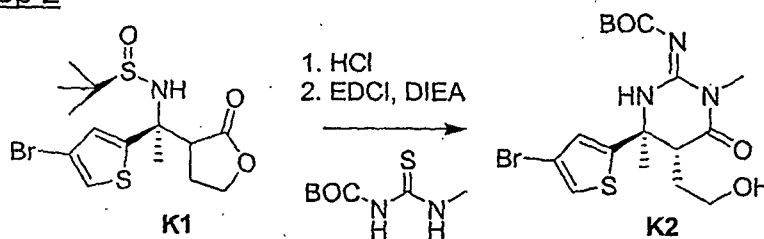
Example 22

Step 1



To a solution of $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (5.0 mL, 35.6 mmol) in THF (160 mL) cooled to 0 °C was added BuLi. The mixture was stirred at 0 °C for 10 minutes and then cooled to -78 °C. γ -Butyrolactone (2.5 mL, 32.5 mmol) was added slowly as a solution in THF (35 mL), and the resulting solution was stirred at -78 °C for 20 minutes. To this solution was added $\text{ClTi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (14 mL, 58.5 mmol) and stirring continued for an additional 25 minutes. A solution of **D1** (5.0 g, 16.3 mmol) in THF (30 mL) was added slowly, and the resulting solution was warmed to -20 °C over a 3 h period. The reaction was quenched with H_2O and diluted with EtOAc. The suspension was filtered through a pad of celite with the aid of additional EtOAc. The organic layer was removed and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x). The combined organics were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography to yield **K1** (4.25 g, 10.8 mmol, 66% yield). MS m/e : 394.2 ($\text{M}+\text{H}$).

Step 2

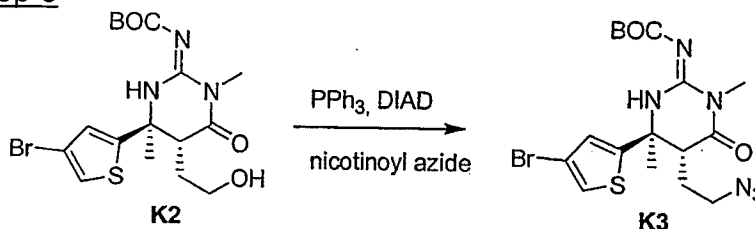


A solution of **K1** (4.1 g, 10.5 mmol) in MeOH (40 mL) was treated with 4N HCl/Dioxane (40 mL) at RT for 45 minutes. The reaction was concentrated, and the material was used without purification.

To a solution of the crude material prepared above in DMF (20 mL) was added DIEA (15 mL, 86.3 mmol), 1-BOC-3-methyl thiourea (2.4 g, 12.6 mmol), and EDCI (2.4 g, 12.6 mmol). The resulting mixture was stirred at RT for 72 h. After dilution

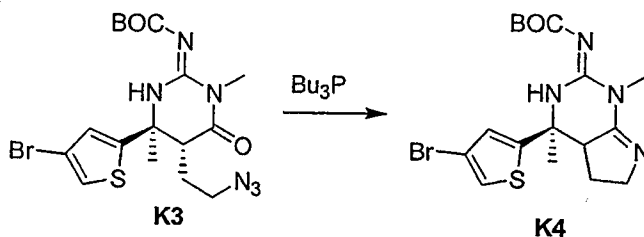
with H₂O and EtOAc, the organic layer was removed, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x). The combined organics were washed with brine (4x), dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography to yield **K2** (4.5 g, 10.1 mmol, 96% yield). MS m/e: 446.2 (M+H).

Step 3



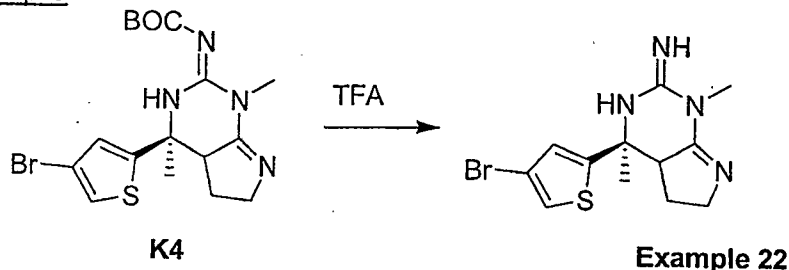
To a solution of **K2** (0.523g, 1.17 mmol) and PPh₃ (0.463 g, 1.76 mmol) in THF (11 mL) cooled to 0 °C was added DIAD (0.350 mL, 1.78 mmol). The resulting yellow solution was stirred for 20 minutes and nicotinoyl azide (0.227 g, 1.52 mmol) was added as one solid portion. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes and at RT for 2 h. The solvent was concentrated, and the orange oil was purified by silica gel chromatography to yield **K3** (0.453 g, 0.96 mmol, 82% yield). MS m/e: 471.3 (M+H).

Step 4



To a degassed solution of **K3** (0.071 g, 0.15 mmol) in THF (1 mL) was added Bu₃P (0.030 mL, 0.22 mmol). The reaction was stirred at RT for 2 h and then an additional 16 h at 65 °C. The reaction was concentrated and the material was purified by reverse phase HPLC to yield **K4** (0.002 g, 0.005 mmol, 3% yield). MS m/e: 427.2 (M+H).

Step 5



Compound **K4** (0.002 g, 0.005 mmol) was treated with 20% TFA/CH₂Cl₂ for 1 h. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse phase HPLC to yield **Example 22** (0.001 g, 0.003 mmol, 67% yield). MS m/e: 327.2 (M+H).

5 The following assays may be used to evaluate the biological properties of the inventive compounds.

Human Cathepsin D FRET assay.

10 The substrate discussed below is described (Y.Yasuda et al., J. Biochem. , 125, 1137 (1999)). Substrate and enzyme are commercially available. A K_m of 4 μ M was determined for the substrate below under the assay conditions described and is consistent with Yasuda et al.

15 The assay is run in a 30 μ l final volume using a 384 well Nunc black plate. 8 concentrations of compound are pre-incubated with enzyme for 30mins at 37C followed by addition of substrate with continued incubation at 37C for 45 mins. The rate of increase in fluorescence is linear for over 1h and is measured at the end of the incubation period using a Molecular Devices FLEX station plate reader. K_is are
20 interpolated from the IC₅₀s using a K_m value of 4 μ M and the substrate concentration of 2.5 μ M.

Reagents

Na-Acetate pH 5

25 1% Brij-35 from 10% stock (Calbiochem)

DMSO

Purified (>95%) human liver Cathepsin D (Athens Research & Technology Cat# 16-12-030104)

Peptide substrate(K_m=4 μ M) Bachem Cat # M-2455

Pepstatin is used as a control inhibitor (K_i~0.5nM) and is available from Sigma.

30 Nunc 384 well black plates

Final Assay buffer conditions

100mM Na Acetate pH 5.0

0.02% Brij-35

1% DMSO

Compound is diluted to 3x final concentration in assay buffer containing 3% DMSO. 10ul of compound is added to 10ul of 2.25nM enzyme(3x) diluted in assay buffer without DMSO, mixed briefly, spun, and incubated at 37C for 30mins. 3x substrate (7.5uM) is prepared in 1x assay buffer without DMSO. 10ul of substrate is added to each well mixed and spun briefly to initiate the reaction. Assay plates are incubated at 37 C for 45mins and read on 384 compatible fluorescence plate reader using a 328nm Ex and 393nm Em.

BACE-1 Cloning, Protein Expression and Purification.

A predicted soluble form of human BACE1 (sBACE1, corresponding to amino acids 1-454) is generated from the full length BACE1 cDNA (full length human BACE1 cDNA in pCDNA4/mycHisA construct; University of Toronto) by PCR using the advantage-GC cDNA PCR kit (Clontech, Palo Alto, CA). A HindIII/PmeI fragment from pCDNA4-sBACE1myc/His is blunt ended using Klenow and subcloned into the Stu I site of pFASTBAC1(A) (Invitrogen). A sBACE1mycHis recombinant bacmid is generated by transposition in DH10Bac cells(GIBCO/BRL). Subsequently, the sBACE1mycHis bacmid construct is transfected into sf9 cells using CellFectin (Invitrogen, San Diego, CA) in order to generate recombinant baculovirus. Sf9 cells are grown in SF 900-II medium (Invitrogen) supplemented with 3% heat inactivated FBS and 0.5X penicillin/streptomycin solution (Invitrogen). Five milliliters of high titer plaque purified sBACEmyc/His virus is used to infect 1L of logarithmically growing sf9 cells for 72 hours. Intact cells are pelleted by centrifugation at 3000xg for 15 minutes. The supernatant, containing secreted sBACE1, is collected and diluted 50% v/v with 100 mM HEPES, pH 8.0. The diluted medium is loaded onto a Q-sepharose column. The Q-sepharose column is washed with Buffer A (20 mM HEPES, pH 8.0, 50 mM NaCl).

Proteins are eluted from the Q-sepharose column with Buffer B (20 mM HEPES, pH 8.0, 500 mM NaCl). The protein peaks from the Q-sepharose column are pooled and loaded onto a Ni-NTA agarose column. The Ni-NTA column is then washed with Buffer C (20 mM HEPES, pH 8.0, 500 mM NaCl). Bound proteins are then eluted with Buffer D (Buffer C+250 mM imidazole). Peak protein fractions as determined by the Bradford Assay (Biorad, CA) are concentrated using a Centricon 30 concentrator (Millipore). sBACE1 purity is estimated to be ~90% as assessed by

SDS-PAGE and Commassie Blue staining. N-terminal sequencing indicated that greater than 90% of the purified sBACE1 contained the prodomain; hence this protein is referred to as sproBACE1.

Peptide Hydrolysis Assay.

5 The inhibitor, 25 nM EuK-biotin labeled APPsw substrate (EuK-KTEEISEVNLDAEFRHDKC-biotin; CIS-Bio International, France), 5 μ M unlabeled APPsw peptide (KTEEISEVNLDAEFRHDK; American Peptide Company, Sunnyvale, CA), 7 nM sproBACE1, 20 mM PIPES pH 5.0, 0.1%Brij-35 (protein grade, Calbiochem, San Diego, CA), and 10% glycerol are preincubated for 30 min at 30°C.

10 Reactions are initiated by addition of substrate in a 5 μ l aliquot resulting in a total volume of 25 μ l. After 3 hr at 30° C reactions are terminated by addition of an equal volume of 2x stop buffer containing 50 mM Tris-HCl pH 8.0, 0.5 M KF, 0.001% Brij-35, 20 μ g/ml SA-XL665 (cross-linked allophycocyanin protein coupled to streptavidin; CIS-Bio International, France) (0.5 μ g/well). Plates are shaken briefly and spun at

5 1200xg for 10 seconds to pellet all liquid to the bottom of the plate before the incubation. HTRF measurements are made on a Packard Discovery® HTRF plate reader using 337 nm laser light to excite the sample followed by a 50 μ s delay and simultaneous measurements of both 620 nm and 665 nm emissions for 400 μ s.

IC₅₀ determinations for inhibitors, (*I*), are determined by measuring the percent

20 change of the relative fluorescence at 665 nm divided by the relative fluorescence at 620 nm, (665/620 ratio), in the presence of varying concentrations of *I* and a fixed concentration of enzyme and substrate. Nonlinear regression analysis of these data is performed using GraphPad Prism 3.0 software selecting four parameter logistic equation, that allows for a variable slope. $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50} - X) * \text{Hill Slope}))}$; X is the logarithm of concentration of *I*, Y is the percent change in ratio and Y starts at bottom and goes to top with a sigmoid shape.

25

Using the above assay, the K_i values of the compounds of Examples 1 to 9 and 12 to 20 were determined. The K_i values ranged from 1 to 1,000,000 nM, with some preferred compound exhibiting K_i values of less than 100 nM.

30 **Human mature Renin enzyme assay:**

Human Renin is cloned from a human kidney cDNA library and C-terminally epitope-tagged with the V5-6His sequence into pCDNA3.1. pCND3.1-Renin-V5-6His is stably expressed in HEK293 cells and purified to >80% using standard Ni-Affinity

chromatography. The prodomain of the recombinant human renin-V5-6His is removed by limited proteolysis using immobilized TPCK-trypsin to give mature-human renin. Renin enzymatic activity is monitored using a commercially available fluorescence resonance energy transfer(FRET) peptide substrate, RS-1 (Molecular Probes, Eugene, OR) in 50mM Tris-HCl pH 8.0, 100mM NaCl, 0.1%Brij-35 and 5% DMSO buffer for 40mins at 30 degrees celsius in the presence or absence of different concentrations of test compounds. Mature human Renin is present at approximately 200nM. Inhibitory activity is defined as the percent decrease in renin induced fluorescence at the end of the 40min incubation compared to vehicle controls and samples lacking enzyme.

In the aspect of the invention relating to a combination of a compound of formula I with a cholinesterase inhibitor, acetyl- and/or butyrylcholinesterase inhibitors can be used. Examples of cholinesterase inhibitors are tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine, pyridostigmine and neostigmine, with tacrine, donepezil, rivastigmine and galantamine being preferred.

In the aspect of the invention relating to a combination of a compound of formula I with a muscarinic antagonist, m_1 or m_2 antagonists can be used. Examples of m_1 antagonists are known in the art. Examples of m_2 antagonists are also known in the art; in particular, m_2 antagonists are disclosed in US patents 5,883,096; 6,037,352; 5,889,006; 6,043,255; 5,952,349; 5,935,958; 6,066,636; 5,977,138; 6,294,554; 6,043,255; and 6,458,812; and in WO 03/031412, all of which are incorporated herein by reference.

Other example of pharmaceutical agents include beta secretase inhibitors; HMG-CoA reductase inhibitors, such as atorvastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin and rosuvastatin; non-steroidal anti-inflammatory agents, such as ibuprofen, N-methyl-D-aspartate receptor antagonists, such as memantine, anti-amyloid antibodies including humanized monoclonal antibodies; vitamin E; nicotinic acetylcholine receptor agonists; CB1 receptor inverse agonists or CB1 receptor antagonists; antibiotics, e.g., docycycline; growth hormone secretagogues; histamine H3 antagonists; AMPA agonists; PDE4 inhibitors; GABA_A inverse agonists; inhibitors of amyloid aggregation; glycogen synthase kinase beta inhibitors; promoters of alpha secretase activity, and cholesterol absorption inhibitors; e.g., bile sequestrants azetidinones, such as ezetimibe (ZETIA).

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g. magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar or lactose. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection or addition of sweeteners and opacifiers for oral solutions, suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas, e.g. nitrogen.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal compositions can take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

Preferably the compound is administered orally.

Preferably, the pharmaceutical preparation is in a unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active component, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 1 mg to about 100 mg, preferably from about 1 mg to about 50

mg, more preferably from about 1 mg to about 25 mg, according to the particular application.

The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the proper dosage regimen for a particular situation is within the skill of the art. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day as required.

The amount and frequency of administration of the compounds of the invention and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. A typical recommended daily dosage regimen for oral administration can range from about 1 mg/day to about 300 mg/day, preferably 1 mg/day to 50 mg/day, in two to four divided doses.

Some useful terms are described below:

Capsule - refers to a special container or enclosure made of methyl cellulose, polyvinyl alcohols, or denatured gelatins or starch for holding or containing compositions comprising the active ingredients. Hard shell capsules are typically made of blends of relatively high gel strength bone and pork skin gelatins. The capsule itself may contain small amounts of dyes, opaquing agents, plasticizers and preservatives.

Tablet- refers to a compressed or molded solid dosage form containing the active ingredients with suitable diluents. The tablet can be prepared by compression of mixtures or granulations obtained by wet granulation, dry granulation or by compaction.

Oral gels- refers to the active ingredients dispersed or solubilized in a hydrophillic semi-solid matrix.

Powders for constitution - refers to powder blends containing the active ingredients and suitable diluents which can be suspended in water or juices.

Diluent - refers to substances that usually make up the major portion of the composition or dosage form. Suitable diluents include sugars such as lactose, sucrose, mannitol and sorbitol; starches derived from wheat, corn, rice and potato; and celluloses such as microcrystalline cellulose. The amount of diluent in the composition can range from about 10 to about 90% by weight of the total composition,

preferably from about 25 to about 75%, more preferably from about 30 to about 60% by weight, even more preferably from about 12 to about 60%.

Disintegrants - refers to materials added to the composition to help it break apart (disintegrate) and release the medicaments. Suitable disintegrants include
5 starches; "cold water soluble" modified starches such as sodium carboxymethyl starch; natural and synthetic gums such as locust bean, karaya, guar, tragacanth and agar; cellulose derivatives such as methylcellulose and sodium
carboxymethylcellulose; microcrystalline celluloses and cross-linked microcrystalline
celluloses such as sodium croscarmellose; alginates such as alginic acid and sodium
10 alginate; clays such as bentonites; and effervescent mixtures. The amount of disintegrant in the composition can range from about 2 to about 15% by weight of the composition, more preferably from about 4 to about 10% by weight.

Binders - refers to substances that bind or "glue" powders together and make them cohesive by forming granules, thus serving as the "adhesive" in the formulation.
15 Binders add cohesive strength already available in the diluent or bulking agent. Suitable binders include sugars such as sucrose; starches derived from wheat, corn rice and potato; natural gums such as acacia, gelatin and tragacanth; derivatives of seaweed such as alginic acid, sodium alginate and ammonium calcium alginate; cellulosic materials such as methylcellulose and sodium carboxymethylcellulose and
20 hydroxypropylmethylcellulose; polyvinylpyrrolidone; and inorganics such as magnesium aluminum silicate. The amount of binder in the composition can range from about 2 to about 20% by weight of the composition, more preferably from about 3 to about 10% by weight, even more preferably from about 3 to about 6% by weight.

Lubricant - refers to a substance added to the dosage form to enable the
25 tablet, granules, etc. after it has been compressed, to release from the mold or die by reducing friction or wear. Suitable lubricants include metallic stearates such as magnesium stearate, calcium stearate or potassium stearate; stearic acid; high melting point waxes; and water soluble lubricants such as sodium chloride, sodium benzoate, sodium acetate, sodium oleate, polyethylene glycols and d'l-leucine.
30 Lubricants are usually added at the very last step before compression, since they must be present on the surfaces of the granules and in between them and the parts of the tablet press. The amount of lubricant in the composition can range from about 0.2 to about 5% by weight of the composition, preferably from about 0.5 to about 2%, more preferably from about 0.3 to about 1.5% by weight.

Glidants - materials that prevent caking and improve the flow characteristics of granulations, so that flow is smooth and uniform. Suitable glidants include silicon dioxide and talc. The amount of glident in the composition can range from about 0.1% to about 5% by weight of the total composition, preferably from about 0.5 to about 2% by weight.

Coloring agents - excipients that provide coloration to the composition or the dosage form. Such excipients can include food grade dyes and food grade dyes adsorbed onto a suitable adsorbent such as clay or aluminum oxide. The amount of the coloring agent can vary from about 0.1 to about 5% by weight of the composition, preferably from about 0.1 to about 1%.

Bioavailability - refers to the rate and extent to which the active drug ingredient or therapeutic moiety is absorbed into the systemic circulation from an administered dosage form as compared to a standard or control. Conventional methods for preparing tablets are known. Such methods include dry methods such as direct compression and compression of granulation produced by compaction, or wet methods or other special procedures. Conventional methods for making other forms for administration such as, for example, capsules, suppositories and the like are also well known.

When a compound of formula I is used in combination with a cholinesterase inhibitor to treat cognitive disorders, these two active components may be co-administered simultaneously or sequentially, or a single pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and a cholinesterase inhibitor in a pharmaceutically acceptable carrier can be administered. The components of the combination can be administered individually or together in any conventional oral or parenteral dosage form such as capsule, tablet, powder, cachet, suspension, solution, suppository, nasal spray, etc. The dosage of the cholinesterase inhibitor can be determined from published material, and may range from 0.001 to 100 mg/kg body weight.

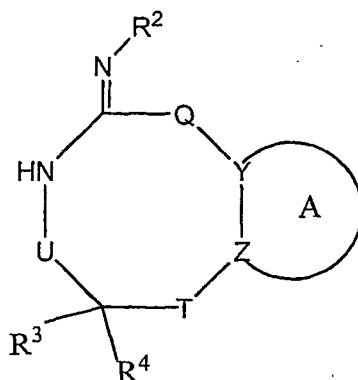
When separate pharmaceutical compositions of a compound of formula I and a cholinesterase inhibitor are to be administered, they can be provided in a kit comprising in a single package, one container comprising a compound of formula I in a pharmaceutically acceptable carrier, and a separate container comprising a cholinesterase inhibitor in a pharmaceutically acceptable carrier, with the compound of formula I and the cholinesterase inhibitor being present in amounts such that the

combination is therapeutically effective. A kit is advantageous for administering a combination when, for example, the components must be administered at different time intervals or when they are in different dosage forms.

5 While the present invention has been described in conjunction with the specific embodiments set forth above, many alternatives, modifications and variations thereof will be apparent to those of ordinary skill in the art. All such alternatives, modifications and variations are intended to fall within the spirit and scope of the present invention.

We claim:

1. A compound having the structural formula



or a stereoisomer, tautomer, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof,
 wherein

Q is a bond or $-N(R^5)-$;

T is a bond, $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-N(R^5)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ or $-C(R^6R^7)-$;

U is a bond or $-C(R^6)(R^7)-$;

Y is C or N;

Z is C or N;

ring A, including variables Y and Z, is a three- to nine- membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl, and heteroaryl ring having 0 to 7, preferably 0 to 4, heteroatoms independently selected from the group consisting of O, S, N and $-N(R)-$, wherein ring A is unsubstituted or substituted with 1 to 5 independently selected R^1 moieties and/or oxo when ring A is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl;

where,

R is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, arylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylcycloalkyl, $-OR^{15}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, and $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$;

R^1 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_{0-2}R^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_{1-2}N(R^{15})(R^{16})$, $S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, -

$N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, and $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

and optionally:

- 5 i) when ring A is disubstituted with two R^1 groups on the same carbon atom, the two R^1 groups together with the ring carbon atom form a 3- to 7-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl ring having 0 to 4, preferably 0 to 2, heteroatoms, independently selected from the group consisting of O, N, S, or $-N(R)-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups; or
- 10 ii) when ring A is disubstituted with either: a) two R^1 groups; or b) a R group and a R^1 group, the two R^1 groups or the R group and R^1 group together with the ring A atoms to which they are attached
- 15 form a 3- to 7-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl or heteroaryl ring having 0 to 4, preferably 0 to 2 heteroatoms, independently selected from the group consisting of O, N, S, or $-N(R)-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups;

20 R^2 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylcyloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcyloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl,

25 heteroarylcyloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ and $-N(R^8)_2$;

30

R^3 , R^4 , R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylcyloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylcyloalkyl,

heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylcyloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, halo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ and $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$;

10 and optionally,

(i) R^3 and R^4 , together with the carbon to which they are attached, form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl or heteroaryl ring having 0 to 3 heteroatoms independently selected from the group consisting of O, N, S, and $-\text{N}(\text{R})-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups and/or oxo, when said ring is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl ring;

(ii) R^6 and R^7 , together with the carbon to which they are attached form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl or heteroaryl ring having 0 to 3 heteroatoms independently selected from the group consisting of O, N, S, or $-\text{N}(\text{R})-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups and/or oxo, when said ring is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl ring;

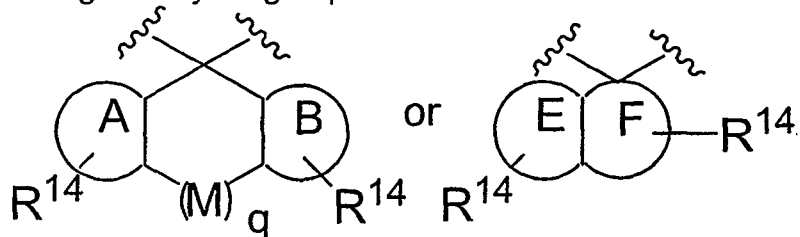
(iii) when U is $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$, R^3 and R^6 together with the carbon atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl or heteroaryl ring having 0 to 4, preferably 0 to 2 heteroatoms, independently selected from the group consisting of O, N, S, or $-\text{N}(\text{R})-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups and/or oxo when said ring is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl ring;

(iv) when T is $-\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)-$, R^3 and R^6 together with the carbon atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl or heteroaryl ring having 0 to 4, preferably 0 to 2 heteroatoms, independently selected from the group consisting of O, N, S, or $-\text{N}(\text{R})-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14}

groups and/or oxo when said ring is a cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl ring;

(v) when T is $-N(R^5)-$, R^3 and R^5 together with the atoms to which they are attached form a 3- to 7-membered heterocyclyl, heterocyclenyl, heteroaryl ring having 1 to 4, preferably 1 to 2, heteroatoms, independently selected from the group consisting of O, N, S, or $-N(R)-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups and/or by oxo when said ring is heterocyclyl, or a heterocyclenyl ring; or

(vi) a) R^3 and R^4 , together with the carbon to which they are attached, or b) R^6 and R^7 , together with the carbon to which they are attached, form one of the following multicyclic groups:



wherein:

M is independently $-(CH_2)-$, $-S-$, $-N(R^{19})-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, or $-C(O)-$;

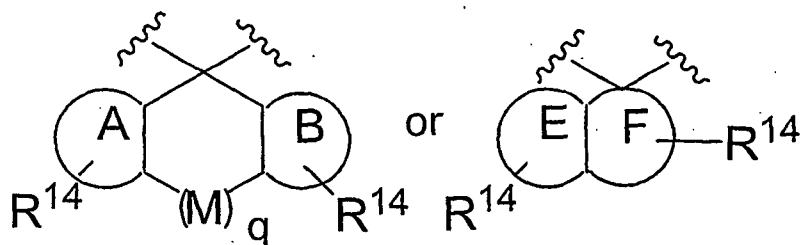
q is 0, 1, or 2;

A and B are independently aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocyclyl;

E is aryl or heteroaryl; and

F is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl

provided that there are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system and further provided that both (a) R^3 and R^4 ; and (b) R^6 and R^7 cannot be combined to form said multicyclic groups:



at the same time;

R^5 is selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkylcycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkylcycloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(R^9)(R^{10})(R^{11})$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})R^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})R^8$, $-\text{N}(R^{11})\text{S}(\text{O})R^{10}$, $-\text{N}(R^{11})\text{S}(\text{O})_2R^{10}$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{12})(R^{13})$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ and $-\text{C}(=\text{NOH})R^8$;

R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkylcycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkylcycloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, $-\text{halo}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(R^9)(R^{10})(R^{11})$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})R^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{N}(R^{11})(R^{12})$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})R^8$, $-\text{N}(R^{11})\text{S}(\text{O})R^{10}$, $-\text{N}(R^{11})\text{S}(\text{O})_2R^{10}$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{12})(R^{13})$, $-\text{N}(R^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ and $-\text{C}(=\text{NOH})R^8$;

or optionally R^6 and R^7 together with the carbon atom to which they are attached form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl or heteroaryl ring having 0 to 3 heteroatoms independently selected from the group consisting of O, N, S, and $-\text{N}(\text{R})-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups and/or oxo, when said ring is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl ring provided that when there are at least two heteroatoms present, there cannot be any adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system;

R^8 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl,

aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})(R^{16})$,
 $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$,
 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ and $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^9 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl,
 5 alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl,
 arylalkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl;

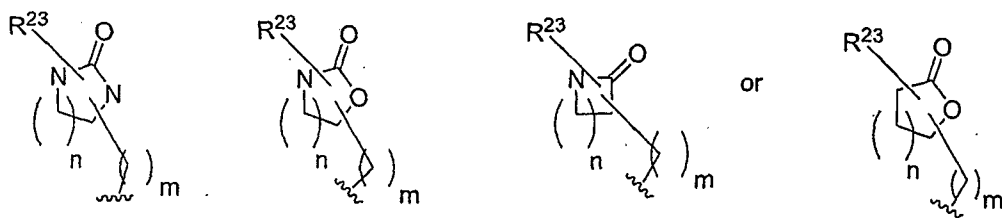
R^{10} is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl,
 alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl,
 aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl and $-N(R^{15})(R^{16})$;

10 R^{11} , R^{12} and R^{13} are independently selected from the group consisting of H,
 alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl,
 heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$,
 $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ and $-CN$;

R^{14} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of
 15 alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl,
 heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, $-CN$, $-OR^{15}$,
 $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$,
 $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$,
 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$,
 20 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ and $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

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

R^{15} , R^{16} and R^{17} are

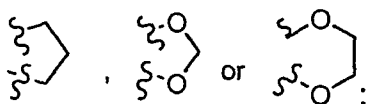


wherein R^{23} numbers 0 to 5 substituents, m is 0 to 6 and n is 1 to 5;

30 R^{18} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of
 alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, $-NO_2$, halo, heteroaryl,

HO-alkoxyalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alkyl-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$,
 $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{aryl})$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocycloalkyl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})_2$,
5 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O-heterocycloalkyl}$, $-\text{O-cycloalkylalkyl}$, $-\text{O-heterocycloalkylalkyl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})$ -
 (heteroarylalkyl) , $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$,
 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$
10 and $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$;

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



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

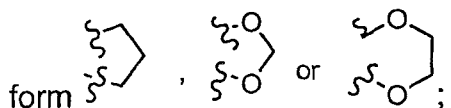
R^{20} is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, halo substituted aryl, arylalkyl,
15 heteroaryl or heteroarylalkyl;
and wherein:

- i) each of the alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl,
heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkylalkyl,
arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl,
20 cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl,
arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl,
arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkyl,
heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl,
heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl,
25 cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl,
heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl,
heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl,
heterocycloalkenylaryl, in R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 and R^7 ; and
- 30 ii) each of the alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkylalkyl,
heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl,

arylcycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R, R¹, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴

- are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R²¹ groups independently selected from the group consisting of alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylalkyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenyl, heterocycloalkenyl, halo, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵, -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, -N₃, -NO₂ and -S(O)₂R¹⁵; and
- wherein each of the alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R²¹ are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R²² groups independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, -CF₃, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -alkyl-C(O)OR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, -NO₂, -S(O)R¹⁵ and -S(O)₂R¹⁵;

or two R²¹ or two R²² moieties on adjacent carbons can be linked together to



and when R^{21} or R^{22} are selected from the group consisting of
 $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$,
 $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$,
 $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$,
 5 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ and $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, R^{15} and R^{16} together can be a C_2 to C_4
 chain wherein, optionally, one, two or three ring carbons can be replaced by $-C(O)-$ or
 $-N(H)-$ and R^{15} and R^{16} , together with the atoms to which they are attached, form a 5
 to 7 membered ring, optionally substituted by R^{23} ;

R^{23} is 1 to 5 groups independently selected from the group consisting of alkyl,
 10 alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl,
 heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, $-CN$, $-OR^{24}$,
 $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $-C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$,
 $-C(=NOR^{24})R^{25}$, $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, $-N(R^{24})(R^{25})$, $-alkyl-N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$,
 $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$,
 15 $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$,
 $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ and
 $-S(O)_2R^{24}$; and wherein each of the alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl,
 heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl
 groups in R^{23} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R^{27} groups
 20 independently selected from the group consisting of alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl,
 aryl, heteroaryl, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{24}$, $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{24}$, $alkyl-C(O)OR^{24}$,
 $C(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-SR^{24}$, $-S(O)N(R^{24})(R^{25})$, $-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$, $-C(=NOR^{24})R^{25}$,
 $-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$, $-N(R^{24})(R^{25})$, $-alkyl-N(R^{24})(R^{25})$, $-N(R^{24})C(O)R^{25}$,
 $-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)R^{25}$, $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$,
 25 $-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$,
 $-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$, $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$, $-S(O)R^{24}$ and
 $-S(O)_2R^{24}$;

R^{24} , R^{25} and R^{26} are independently selected from the group consisting of H,
 alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl,
 30 heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylcycloalkyl, R^{27} -
 alkyl, R^{27} -cycloalkyl, R^{27} -cycloalkylalkyl, R^{27} -heterocycloalkyl, R^{27} -
 heterocycloalkylalkyl, R^{27} -aryl, R^{27} -arylalkyl, R^{27} -heteroaryl and R^{27} -heteroarylalkyl;

R^{27} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of
 alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, $-NO_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $alkyl-CN$, $-C(O)R^{28}$, -

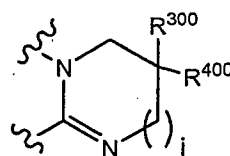
$C(O)OH$, $-C(O)OR^{28}$, $-C(O)NHR^{29}$, $-C(O)N(alkyl)_2$, $-C(O)N(alkyl)(aryl)$, $-$
 $C(O)N(alkyl)(heteroaryl)$, $-SR^{28}$, $-S(O)_2R^{29}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(alkyl)$, $-$
 $S(O)N(alkyl)(alkyl)$, $-S(O)NH(aryl)$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{28}$, $-S(O)_2NH(aryl)$, $-$
 $S(O)_2NH(heterocycloalkyl)$, $-S(O)_2N(alkyl)_2$, $-S(O)_2N(alkyl)(aryl)$, $-OH$, $-OR^{29}$, $-O-$
 heterocycloalkyl, $-O-cycloalkylalkyl$, $-O-heterocycloalkylalkyl$, $-NH_2$, $-NHR^{29}$, $-N(alkyl)_2$,
 $-N(arylalkyl)_2$, $-N(arylalkyl)(heteroarylalkyl)$, $-NHC(O)R^{29}$, $-NHC(O)NH_2$, $-$
 $NHC(O)NH(alkyl)$, $-NHC(O)N(alkyl)(alkyl)$, $-N(alkyl)C(O)NH(alkyl)$, $-$
 $N(alkyl)C(O)N(alkyl)(alkyl)$, $-NHS(O)_2R^{29}$, $-NHS(O)_2NH(alkyl)$, $-NHS(O)_2N(alkyl)(alkyl)$,
 $-N(alkyl)S(O)_2NH(alkyl)$ and $-N(alkyl)S(O)_2N(alkyl)(alkyl)$;

R^{28} is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, arylalkyl or heteroarylalkyl; and

R^{29} is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl;

provided that:

- i) when U is a bond, Q is a bond, Y is N, and Z is C, then T is not $-N(R^5)-$;
- ii) when U is $-C(R^6)(R^7)-$, Q is a bond, Y is N, and Z is C, then T is not $-N(R^5)-$;
- iii) when Q is $-N(R^5)-$, U is a bond, then T is not a bond;
- iv) when Q is $-N(R^5)$, T is a bond, Z is N and Y is C, then U is not a bond;
- v) when Q is $-N(R^5)$, Z is a N, Y is C and U is a bond, then T is not a bond, $-C(O)-$, or $-C(R^6)(R^7)-$;
- vi) when R^3 and R^4 are both phenyl, then A is not



where

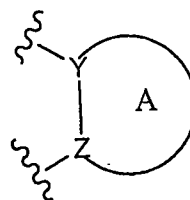
R^{300} is H, an optionally substituted C_1-C_4 alkyl group, or together with the carbon to which it is attached and an adjacent ring carbon atom form a double bond;

R^{400} is H or an optionally substituted C_1-C_4 alkyl group or

R^{300} and R^{400} are taken together and form a 3- to 7-membered ring optionally containing one or two heteroatoms optionally selected from O, N and S; and

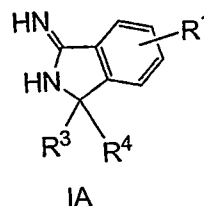
j is 0, 1, 2, or 3, and

- vii) when Q is NR^5 and T is a bond or $-\text{CR}^6\text{R}^7$, then



5 is not a 3- to 7-membered cycloalkyl or cycloalkylether ring.

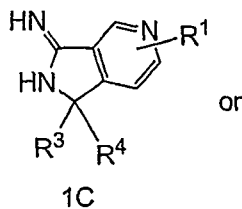
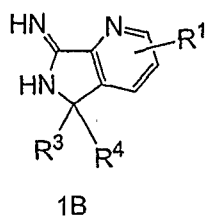
2. A compound of claim 1 having the structure:



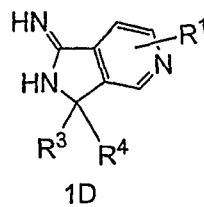
- 10 3. The compound according to claim 2 wherein
 R^1 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$;
 R^3 is alkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, R^{21} -alkyl, R^{21} -cycloalkylalkyl, R^{21} -cycloalkyl, R^{21} -aryl, R^{21} -arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, R^{21} -heteroarylalkyl, R^{21} -heteroaryl, R^{21} -heterocycloalkyl or R^{21} -heterocycloalkylalkyl;
 R^4 is alkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, R^{21} -alkyl, R^{21} -cycloalkylalkyl, R^{21} -cycloalkyl, R^{21} -aryl, R^{21} -arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, R^{21} -heteroarylalkyl, R^{21} -heteroaryl, R^{21} -heterocycloalkyl or R^{21} -heterocycloalkylalkyl; and
 R^{21} is phenyl wherein the phenyl moiety is optionally substituted by alkyl, optionally substituted phenyl or optionally substituted heteroaryl, wherein the optional substituents on the optionally substituted phenyl or optionally substituted heteroaryl are alkyl, halo, CN or $-\text{OR}^{24}$, where R^{24} is H, alkyl, aryl or heteroaryl.
 25

103

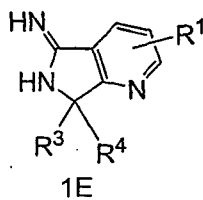
4. A compound of claim 1 having one of the following structures:



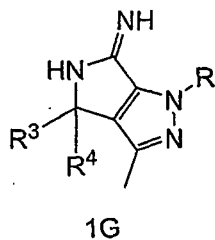
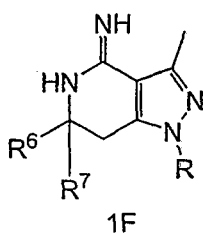
or



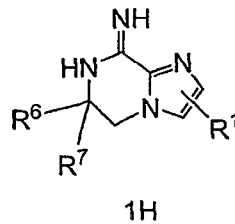
5. A compound of claim 1 having the following structure:



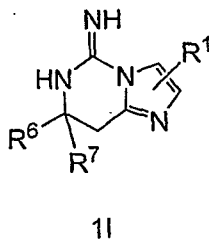
6. A compound of claim 1 having one of the following structures:



or

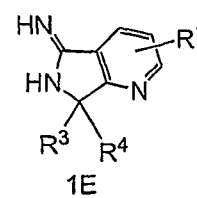
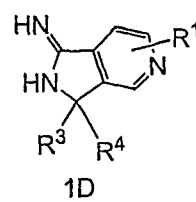
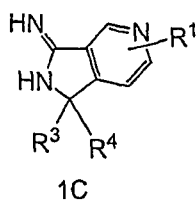
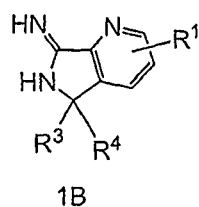
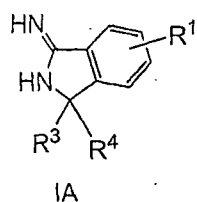


7. A compound of claim 1 having the following structure:

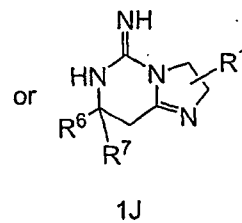
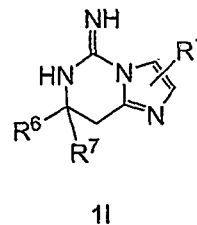
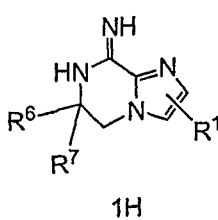
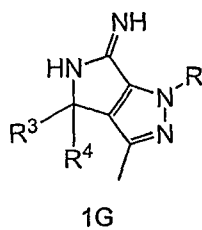
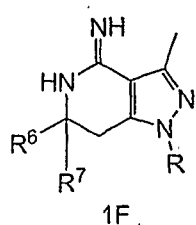


8. A compound of claim 1 having one of the following formulae:

104

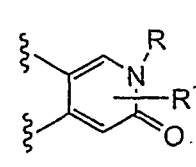
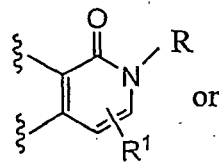
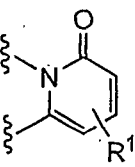
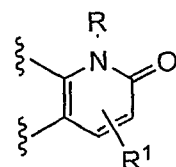
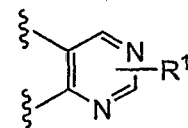
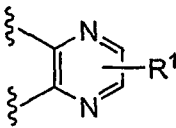
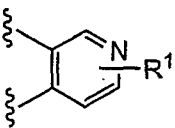
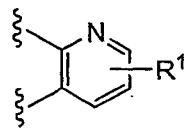
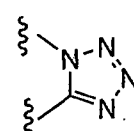
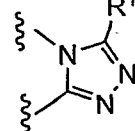
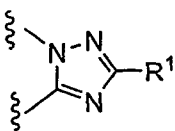
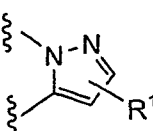
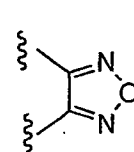
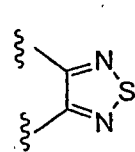
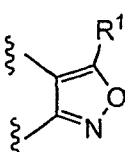
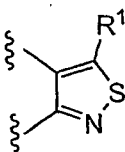
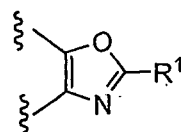
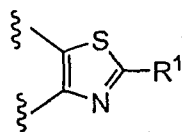
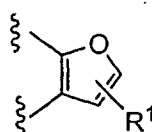
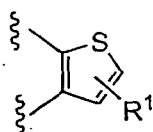


120



9. A compound of claim 1 wherein ring A together with Y and Z is:

5



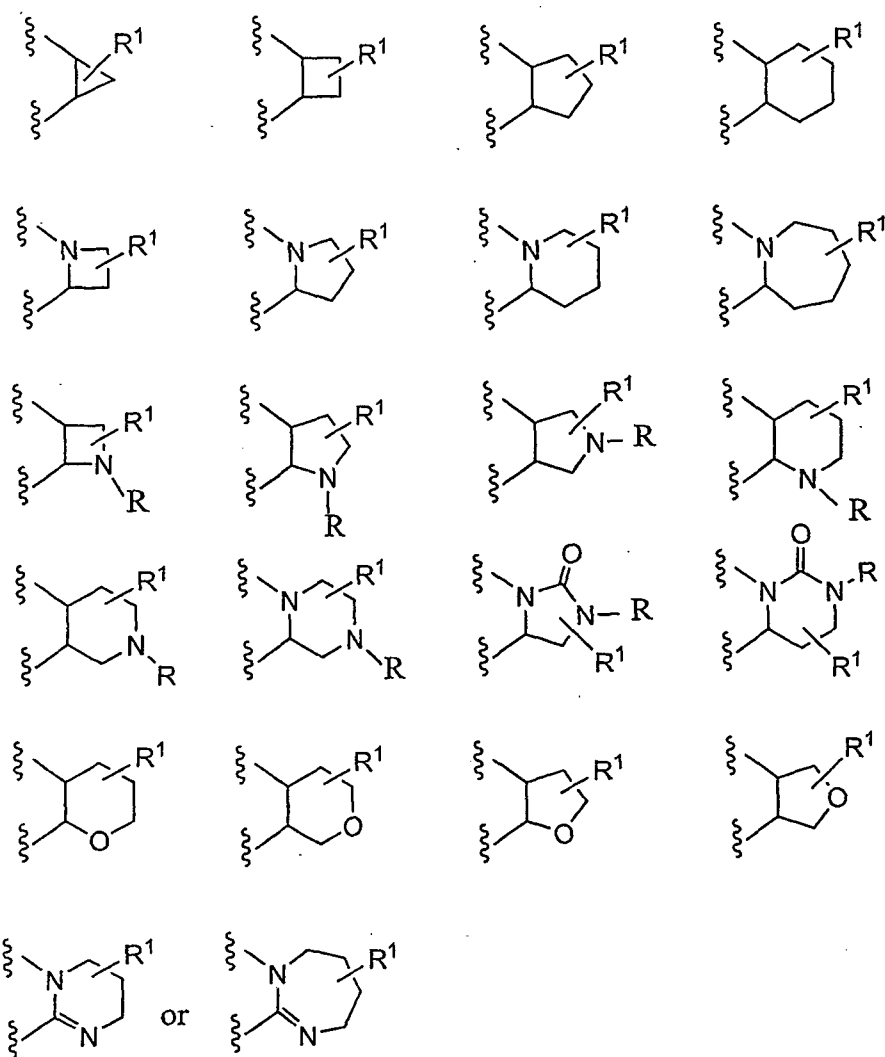
where

R and hydrogen, lower alkyl, alkoxy, haloalkyl, cyano; and

R¹ is hydrogen, lower alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl, cyano.

10

10. A compound of claim 1 wherein ring A together with Y and Z is:



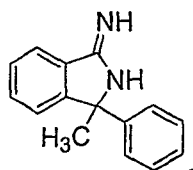
5

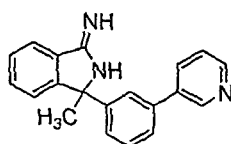
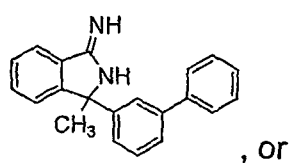
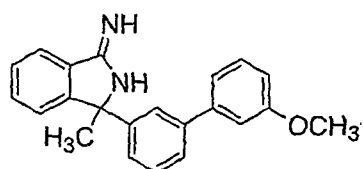
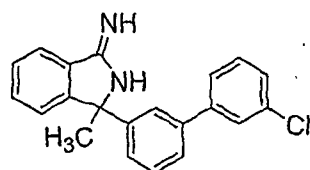
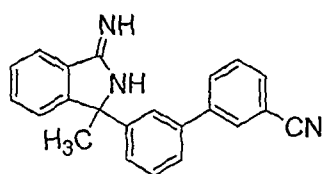
where:

R and hydrogen, lower alkyl, alkoxy, haloalkyl, cyano; and

R¹ is hydrogen, lower alkyl, halogen, alkoxy, haloalkyl, cyano.

- 10 11. A compound of claim 3 wherein which is





12. The compound of formula I wherein:

U is a bond;

Q is a bond;

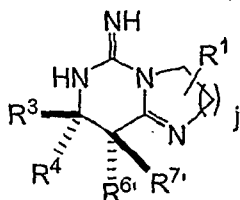
T is $-C(R^{6'})(R^{7'})$;

Y is N;

Z is C ; and

 $\mathbb{R}^2$ is H.

13. The compound of claim 12, which has the formula:



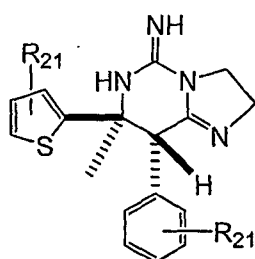
107

(III)

wherein

 R^3 and R^4 are independently H, alkyl, aryl or heteroaryl; and R^6 and R^7 are H, alkyl, aryl or heteroaryl.

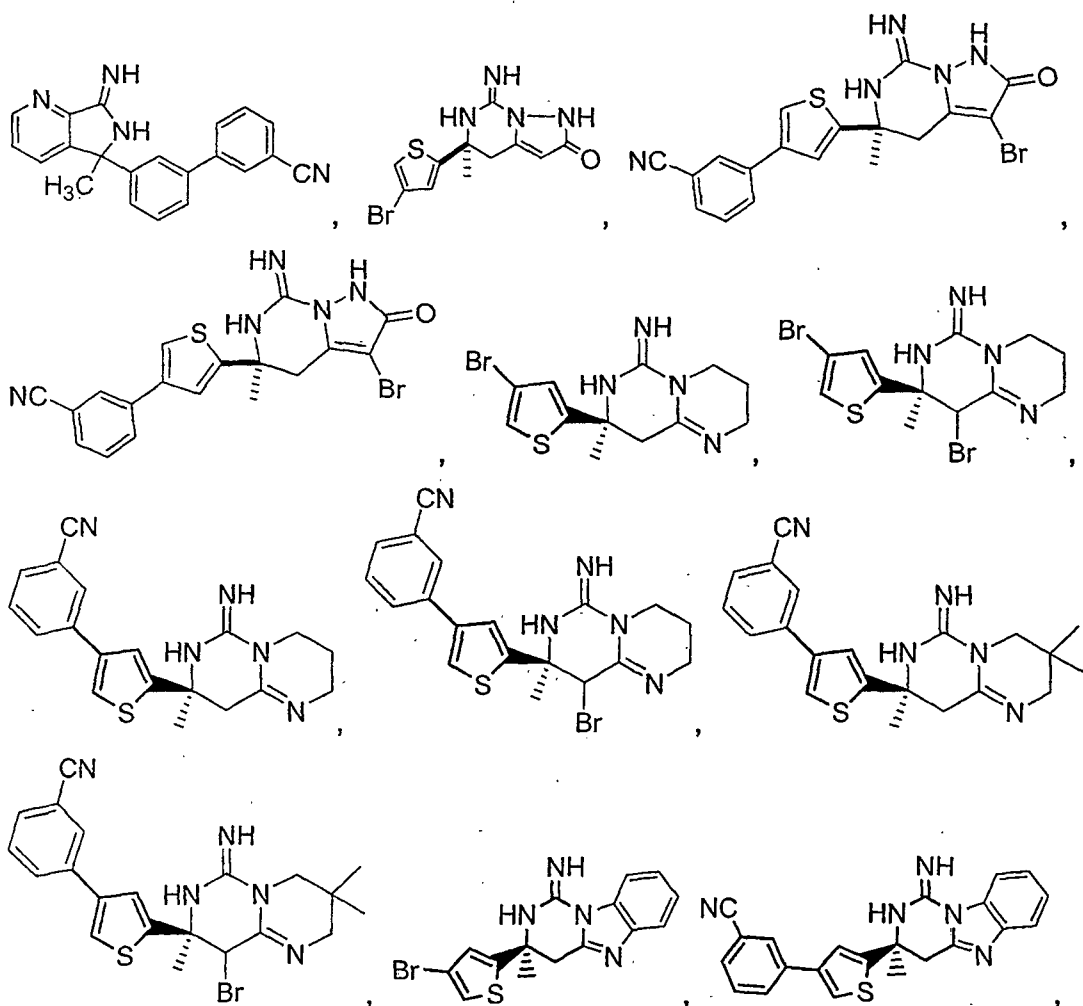
14. The compound of claim 13, which has the formula:



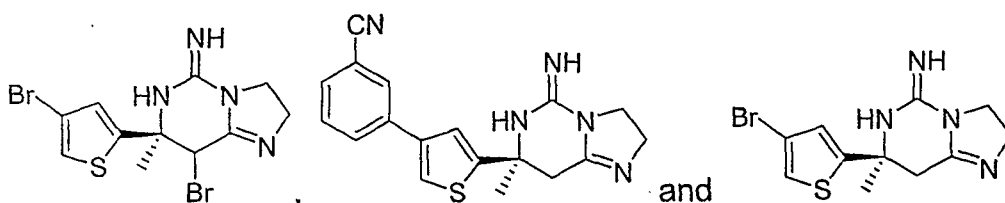
(III')

wherein R^{21} is H, alkyl, halo, CN or $-OR^{24}$, where R^{24} is H, alkyl, aryl or heteroaryl.

15. The compound of claim 1, which is selected from the group consisting of



15



16. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1 and a pharmaceutically effective carrier.

5

17. A method of inhibiting aspartyl protease comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of claim 1.

18. A method of treating cardiovascular diseases, cognitive and neurodegenerative diseases, and the methods of inhibiting of Human Immunodeficiency Virus, plasmepsins, cathepsin D and protozoal enzymes comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of claim 1.

19. The method of claim 18 wherein a cognitive or neurodegenerative disease is treated.

20. The method of claim 19 wherein Alzheimer's disease is treated.

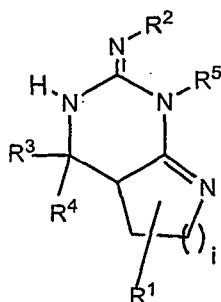
21. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1, and an effective amount of a cholinesterase inhibitor, a muscarinic m₂ antagonist or a muscarinic m₁ agonist in a pharmaceutically effective carrier.

22. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1 and at least one second pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1 and at least one second pharmaceutical agent selected from the group consisting of beta secretase inhibitors; gamma secretase inhibitors; HMG-CoA reductase inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory agents; N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; anti-amyloid antibodies; vitamin E; nicotinic acetylcholine receptor agonists; CB1 receptor inverse agonists or CB1 receptor antagonists; an antibiotic; growth hormone secretagogues; histamine H3 antagonists; AMPA agonists; PDE4 inhibitors; GABA_A inverse agonists; inhibitors of

amyloid aggregation; glycogen synthase kinase beta inhibitors; promoters of alpha secretase activity or a cholesterol absorption inhibitor.

- 5 23. A method of treating a cognitive or neurodegenerative disease comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of claim 1 in combination with an effective amount of a cholinesterase inhibitor.

- 10 24. A compound of the formula:



(II)

or a stereoisomer, tautomer, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein

- 15 R is independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, arylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylcycloalkyl, -OR¹⁵, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁹, -S(O)R¹⁰, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)N(R¹¹)(R¹²), and -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²);

- 20 R¹ is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₀₋₂R¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), and -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶;

- 25 R² is independently selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl,

heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ and $-N(R^8)_2$;

R^3 and R^4 are independently selected from the group consisting of

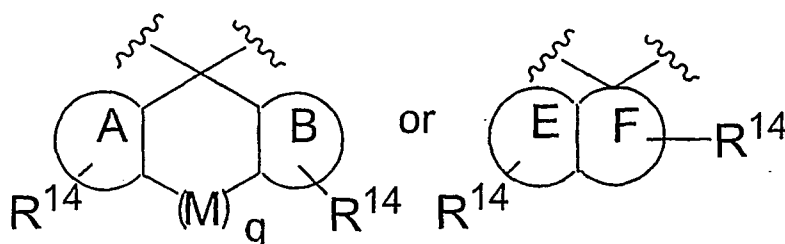
H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, halo, $-CH_2-$, $O-Si(R^9)(R^{10})(R^{11})$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ and $-C(=NOH)R^8$;

and optionally,

(i) R^3 and R^4 , together with the carbon to which they are attached, form a 3- to 8-membered cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, heterocyclenyl, aryl or heteroaryl ring having 0 to 3 heteroatoms independently selected from the group consisting of O, N, S, and $-N(R)-$, which is optionally substituted by 1 to 5 R^{14} groups and/or oxo, when said ring is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, or heterocyclenyl ring; or

(ii) a) R^3 and R^4 , together with the carbon to which they are attached, form one of the following multicyclic groups:

111



wherein:

M is independently $-(CH_2)-$, $-S-$, $-N(R^{19})-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, or $-C(O)-$;

q is 0, 1, or 2;

A and B are independently aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocyclyl;

E is aryl or heteroaryl; and

F is cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl or heterocyclenyl

provided that there are no adjacent oxygen and/or sulfur atoms present in the ring system;

R^5 is selected from the group consisting of H, alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ and $-C(=NOH)R^8$;

R^8 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-OR^{15}$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, -

$N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ and $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^9 is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl and heteroarylalkyl;

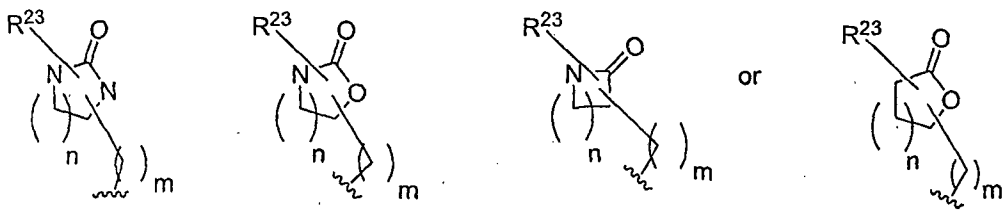
R^{10} is independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl and $-N(R^{15})(R^{16})$;

R^{11} , R^{12} and R^{13} are independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ and $-CN$;

R^{14} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ and $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

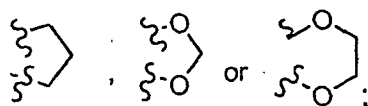
R^{15} , R^{16} and R^{17} are independently selected from the group consisting of H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylcycloalkyl, arylheterocycloalkyl, R^{18} -alkyl, R^{18} -cycloalkyl, R^{18}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

R^{15} , R^{16} and R^{17} are



wherein R^{23} numbers 0 to 5 substituents, m is 0 to 6 and n is 1 to 5;

R^{18} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, $-\text{NO}_2$, halo, heteroaryl, HO-alkoxyalkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alkyl-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{aryl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocycloalkyl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{O-heterocycloalkyl}$, $-\text{O-cycloalkylalkyl}$, $-\text{O-heterocycloalkylalkyl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{20}$, $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})-(\text{heteroarylalkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$ and $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$; or two R^{18} moieties on adjacent carbons can be linked together to form



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

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

and wherein:

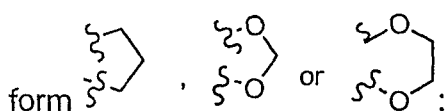
- i) each of the alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkylcycloalkylalkyl, arylheterocycloalkylalkyl, heteroarylheterocycloalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkylcycloalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, in R^2 , R^3 , R^4 , and R^5 ; and

130

- ii) each of the alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, arylcycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R, R¹, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴

are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R²¹ groups independently selected from the group consisting of alkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, arylcycloalkylalkyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkylalkyl, cycloalkyl, arylcycloalkyl, heteroarylalkyl, heterocycloalkyl, arylheterocycloalkyl, heteroarylheterocycloalkyl, alkenyl, arylalkenyl, cycloalkenyl, arylcycloalkenyl, heteroarylalkenyl, heterocycloalkenyl, arylheterocycloalkenyl, heteroarylheterocycloalkenyl, alkynyl, arylalkynyl, aryl, cycloalkylaryl, heterocycloalkylaryl, heterocycloalkenylaryl, heteroaryl, cycloalkylheteroaryl, heterocycloalkylheteroaryl, cycloalkenylaryl, heterocycloalkenylaryl, halo, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -CH(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵, -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, -N₃, -NO₂ and -S(O)₂R¹⁵; and wherein each of the alkyl, cycloalkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and alkynyl groups in R²¹ are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5 R²² groups independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, -CF₃, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -alkyl-C(O)OR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alkyl-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, -NO₂, -S(O)R¹⁵ and -S(O)₂R¹⁵;

or two R^{21} or two R^{22} moieties on adjacent carbons can be linked together to



and when R^{21} or R^{22} are selected from the group consisting of

$-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$,

5 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$,

$-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$,

$-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ and $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, R^{15} and R^{16} together can be a C_2 to C_4

chain wherein, optionally, one, two or three ring carbons can be replaced by $-\text{C}(\text{O})-$ or

$-\text{N}(\text{H})-$ and R^{15} and R^{16} , together with the atoms to which they are attached, form a 5

10 to 7 membered ring, optionally substituted by R^{23} ;

R^{23} is 1 to 5 groups independently selected from the group consisting of

alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl,

heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, halo, $-\text{CN}$, -

OR^{24} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, -

15 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, -alkyl-

$\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{R}^{25}$, -

$\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, -

$\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, -

$\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24}$ and $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$; and wherein

20 each of the alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl,

heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, alkenyl and

alkynyl groups in R^{23} are independently unsubstituted or substituted by 1 to 5

R^{27} groups independently selected from the group consisting of alkyl,

cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, -

25 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, alkyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, -

$\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, -alkyl-

$\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{R}^{25}$, -

$\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, -

$\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, -

30 $\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24}$ and $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$;

R^{24} , R^{25} and R^{26} are independently selected from the group consisting of

H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkyl,

heterocycloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, arylcycloalkyl, R^{27} -alkyl, R^{27} -cycloalkyl, R^{27} -cycloalkylalkyl, R^{27} -heterocycloalkyl, R^{27} -heterocycloalkylalkyl, R^{27} -aryl, R^{27} -arylalkyl, R^{27} -heteroaryl and R^{27} -heteroarylalkyl;

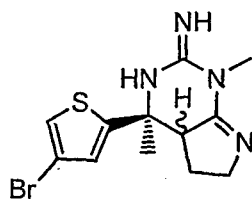
R^{27} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, $-\text{NO}_2$, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alkyl-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, $-\text{SR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{aryl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{aryl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocycloalkyl})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{29}$, $-\text{O-heterocycloalkyl}$, $-\text{O-cycloalkylalkyl}$, $-\text{O-heterocycloalkylalkyl}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{29}$, $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})_2$, $-\text{N}(\text{arylalkyl})(\text{heteroarylalkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$, $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alkyl})$ and $-\text{N}(\text{alkyl})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alkyl})(\text{alkyl})$;

R^{28} is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, arylalkyl or heteroarylalkyl;

R^{29} is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl or heteroarylalkyl; and

i is 1, 2, or 3.

25. The compound of claim 24, which has the formula:



26. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 24 and a pharmaceutically effective carrier.

27. A method of inhibiting aspartyl protease comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of claim 24.

28. A method of treating cardiovascular diseases, cognitive and neurodegenerative diseases, and the methods of inhibiting of Human Immunodeficiency Virus,

plasmepsins, cathepsin D and protozoal enzymes comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of claim 24.

29. The method of claim 28 wherein a cognitive or neurodegenerative disease is treated.

30. The method of claim 24 wherein Alzheimer's disease is treated.

31. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 24, and an effective amount of a cholinesterase inhibitor, a muscarinic m_2 antagonist or a muscarinic m_1 agonist in a pharmaceutically effective carrier.

32. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 24 and at least one second pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 24 and at least one second pharmaceutical agent selected from the group consisting of beta secretase inhibitors; gamma secretase inhibitors; HMG-CoA reductase inhibitors; non-steroidal anti-inflammatory agents; N-methyl-D-aspartate receptor antagonists; anti-amyloid antibodies; vitamin E; nicotinic acetylcholine receptor agonists; CB1 receptor inverse agonists or CB1 receptor antagonists; an antibiotic; growth hormone secretagogues; histamine H3 antagonists; AMPA agonists; PDE4 inhibitors; GABA_A inverse agonists; inhibitors of amyloid aggregation; glycogen synthase kinase beta inhibitors; promoters of alpha secretase activity or a cholesterol absorption inhibitor.

33. A method of treating a cognitive or neurodegenerative disease comprising administering to a patient in need of such treatment an effective amount of a compound of claim 24 in combination with an effective amount of a cholinesterase inhibitor.

PREPARACIÓN Y USO DE COMPUESTOS COMO INHIBIDORES DE PROTEASAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos heterocíclicos, que funcionan como inhibidores de aspartil proteasas, su preparación, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, enfermedades cognitivas y neurodegenerativas y su empleo como inhibidores del Virus de Inmunodeficiencia Humana, plasmepsinas, cathepsina D y enzimas de protozoos.

ANTECEDENTES

Existen varias aspartil proteasas conocidas hasta la fecha, que incluyen pepsina A y C, renina, BACE, BACE 2, Napsina A, y cathepsina D, las cuales han sido implicadas en afecciones patológicas.

La función del sistema renina-angiotensina (SAR) en la regulación de la presión sanguínea y el líquido electrolítico ha sido bien establecida (Oparil, S, et al. N Engl J Med 1974; 291:381-401/446-57). El octapéptido de la Angiotensina II, un vasoconstrictor potente y estimulador de la liberación de aldosterona adrenal, se preparó a partir del precursor del decapeptido Angiotensina I, el cual a su vez se preparó a partir del angiotensinógeno por medio de la enzima renina. También se halló que la Angiotensina-II cumple funciones en el crecimiento de las células del músculo liso vascular, inflamación, generación de especies de oxígeno reactivo y trombosis, influencia de la aterogénesis y daño vascular. Clínicamente, el beneficio de la interrupción de la generación de angiotensina II mediante el antagonismo de la conversión de angiotensina I ha sido bien conocido y hay varios fármacos inhibidores de ACE en el comercio. El bloqueo de la conversión temprana de angiotensinógeno a angiotensina I, es decir, se espera que la inhibición de la enzima renina, tenga efectos similares pero no idénticos. Ya que

la renina es una aspartil proteasa cuyo único sustrato natural es el angiotensinógeno, se considera que presentaría efectos adversos menos frecuentes para controlar la presión sanguínea y los síntomas relacionados regulados por la angiotensina II mediante su inhibición.

Otra proteasa, la Catepsina D, está involucrada en la biogénesis lisosomal y selección de proteínas, y puede estar involucrado también el procesamiento de antígenos y presentación de fragmentos peptídicos. Se ha asociado a numerosas enfermedades que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad del tejido conectivo, distrofia muscular y cáncer de mama.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que es al final fatal. El avance de la enfermedad se asocia con la pérdida gradual de la función cognitiva relacionada con la memoria, razonamiento, orientación y capacidad de juicio. Los cambios de comportamiento que incluyen confusión, depresión y agresión también se manifiestan a medida que la enfermedad avanza. Se considera que la disfunción cognitiva y de comportamiento resulta de la alteración de la función neuronal y la pérdida de neuronas en el hipocampo y corteza cerebral. Los tratamientos actuales para la EA son paliativos, y mientras que ellos mejoran los trastornos cognitivos y de comportamiento, no impiden el avance de la enfermedad. En consecuencia existe una necesidad médica no satisfecha para los tratamientos de EA que detiene el avance de la enfermedad.

Los marcadores patológicos de la EA son el depósito de las placas β -amiloides ($A\beta$) extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares que consta de la proteína tau fosforilada anormalmente. Los individuos con EA presentan depósitos de $A\beta$ característicos, en regiones del cerebro que se consideran importantes para la memoria y cognición. Se cree que $A\beta$ es el fundamental agente causante de la pérdida de células neuronales y la disfunción que se asocia

con la declinación cognitiva y conductual. Las placas amiloideas consisten predominantemente en los péptidos A β que constan de 40 – 42 residuos de aminoácidos, los cuales derivan del procesamiento de la proteína precursora amiloide (PPA). PPA es procesada por medio de múltiples actividades de proteasa distintas. Los péptidos A β resultan de la ruptura de PPA por β secretasa en la posición correspondiente al N terminal de A β y en el C-terminal por la actividad de la β secretasa. PPA también es escindida por la actividad de γ -secretasa que produce el fragmento no amiloidogénico secretado conocido como PPA soluble.

Se ha identificado una aspartil proteasa conocida como BACE-1 como la actividad β secretasa responsable de la ruptura de PPA en la posición que corresponde al N terminal de péptidos A β .

La evidencia bioquímica y genética acumulada avala un papel central de A β en la etiología de EA. Por ejemplo, se ha demostrado que A β es tóxico para las células neuronales in vitro y cuando se inyecta en cerebro de roedores. Además las formas heredadas de la EA de comienzo temprano son conocidas mutaciones bien definidas de PPA o las presenilinas están presentes. Estas mutaciones aumentan la producción de A β y se considera que causan la EA.

Debido a que los péptidos A β se forman como un resultado de la actividad de β -secretasa, la inhibición de BACE-1 debería inhibir la formación de péptidos A β . De esta manera, la inhibición de BACE-1 es un abordaje terapéutico para el tratamiento de la EA y otras enfermedades cognitivas y neurodegenerativas causadas por el depósito de placa A β .

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), es el agente causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Tradicionalmente, un principal objetivo para los investigadores ha sido la proteasa HIV-1, una aspartil proteasa relacionada con renina. Se ha demostrado clínicamente que Los compuestos

tales como indinavir, ritonavir y saquinavir que son inhibidores de la aspartil proteasa del HIV causan la reducción de la carga viral. Como tales, se esperaría que los compuestos descritos en la presente memoria sean útiles para el tratamiento del SIDA.

Además, el virus de leucemia de células T humanas tipo I (HTLV-I) es un retrovirus humano que ha sido asociado con la leucemia de células T adultas y otras enfermedades crónicas. Como otros retrovirus, el HTLV-I requiere una aspartil proteasa para procesar proteínas precursoras virales, que producen viriones maduros. Esto convierte a la proteasa en un objetivo atractivo para el diseño de inhibidores. (Moore, et al. Purification of HTLV-I Protease y Synthesis of Inhibitors for the treatment of HTLV-I Infection, 55th Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society, Atlanta, GA, US November 16-19, 2003 (2003), 1073. CODEN; 69EUCH Conference, AN 2004:137641 CAPLUS.)

Las plasmepsinas son enzimas esenciales para la aspartil proteasa del parásito de la malaria. Los compuestos para la inhibición de las plasmepsinas de las aspartil proteasas, particularmente I, II, IV y HAP, están en desarrollo para el tratamiento de la malaria. (Freire, et al. WO 2002074719. Na Byoung-Kuk, et al. Aspartic proteases of Plasmodium vivax are highly conserved in wild isolates Korean Journal of Parasitology (2004 June), 42(2) 61-6. Journal code: 9435800.) Además, Los compuestos empleados para identificar plasmepsinas de aspartil proteasas (por ej., I, II, IV y HAP), se han usado para matar parásitos de malaria, de esta manera se trata a los pacientes afectados. Ciertos Los compuestos también presentan actividad inhibitoria contra Catepsina D.

Los compuestos que actúan como inhibidores de aspartil proteasa se describen, por ejemplo en la solicitud USSN 11/010.772, presentada el 13 de diciembre 13m de 2004, incorporada en la presente memoria como referencia.

WO/9304047, incorporada en la presente memoria como referencia describe a Los compuestos que tienen un núcleo de quinazolin-2-(ti)ona. El documento sostiene que Los compuestos allí descriptos son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH.

La Publicación Estadounidense No. US 2005/0282826 A1, incorporada en la presente memoria como referencia, describe a difenilimidazopirimidina o imidazol aminas, de las que se dice que son útiles para el tratamiento terapéutico, de prevención o mejora de una enfermedad o trastorno caracterizado por elevados depósitos β -amiloides o niveles de β -amiloide elevados en en una paciente. Los estados de enfermedad mencionados en la publicación incluyen enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, angiopatía amiloide cerebral y demencia degenerativa.

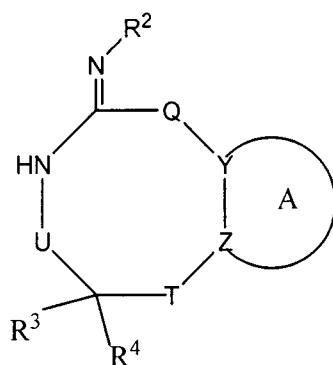
La Publicacion estadounidense No. US 2005/0282825 A1, incorporada en la presente memoria como referencia, describe amino-5,5-difenilimidazolonas, de las que se dice que son útiles que son útiles para el tratamiento terapéutico, de prevención o mejora de una enfermedad o trastorno caracterizado por elevados depósitos β -amiloides o niveles de β -amiloide elevados en una paciente. Los estados de enfermedad mencionados en la publicación incluyen enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch, angiopatía amiloide cerebral y demencia degenerativa.

Otras publicaciones que revelan los compuestos que son útiles para tratar la enfermedad de Alzherimer incluyen WO 2006/044492, la cual revela Los compuestos de espiropiperidina de los que se dice son inhibidores de β -secretasa, y WO 2006/041404, que revela Los compuestos amino sustituidos de

los que se dice son útiles para el tratamiento o profilaxis de las patologías relacionadas con A β . Ambas publicaciones se incorporan como referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula estructural I



I

a o un estereoisómero, tautómero o sal o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde

Q es un enlace o $-N(R^5)-$;

T es un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-N(R^5)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-C(R^6R^7)-$;

U es un enlace o $-C(R^6)(R^7)-$;

Y es C o N;

Z es C o N;

el anillo A , que incluye las variables Y y Z, es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo y heteroarilo de tres a nueve miembros que tiene 0 a 7, con preferencia 0 a 4, heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S, N y $-N(R)-$, donde el anillo A está no sustituido o sustituido con 1 a 5 residuos R¹ seleccionados independientemente y/u oxo cuando el anillo A es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo;

donde:

R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, $-OR^{15}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ y $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$;

R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_{0-2}R^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_{1-2}N(R^{15})(R^{16})$, $S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

y opcionalmente:

i) cuando el anillo A está disustituido con dos grupos R^1 en el mismo átomo de carbono, los dos grupos R^1 junto con el átomo de carbono del anillo forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo de 3 a 7 miembros que tiene 0 a 4, con preferencia 0 a 2, heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S o $-N(R)-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} ; o

ii) cuando el anillo A está disustituido con: a) dos grupos R^1 ; o b) un grupo R y un grupo R^1 , los dos grupos R^1 o el grupo R y el grupo R^1 junto con los átomos del anillo A al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros que tiene 0 a 4, con preferencia 0 a 2 heteroátomos seleccionados

independientemente del grupo que consiste en O, N, S o $-N(R)-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} ;

R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ y $-N(R^8)_2$;

R^3 , R^4 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, halo, $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$,

$-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$,
 $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ y $-C(=NOH)R^8$;

y opcionalmente ,

(i) R^3 y R^4 , junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S y $-N(R)-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} y/u oxo, cuando dicho anillo es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo;

(ii) R^6 y R^7 , junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S o $-N(R)-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} y/u oxo, cuando dicho anillo es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo;

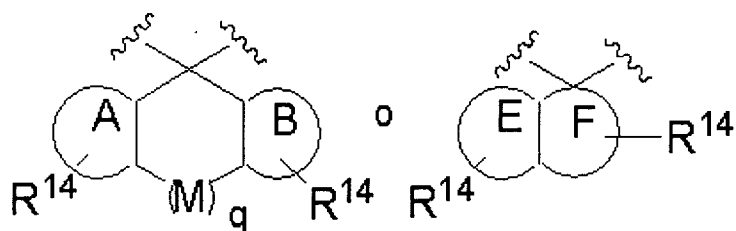
(iii) cuando U es $-C(R^6)(R^7)-$, R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros que tiene 0 a 4, con preferencia 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S o $-N(R)-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} y/u oxo cuando dicho anillo es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo;

(iv) cuando T es $-C(R^{6'})(R^{7'})-$, R^3 y $R^{6'}$ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilarilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros que tiene 0 a 4, con preferencia 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S o $-N(R)-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} y/u

oxo cuando dicho anillo es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo;

(v) cuando T es $-N(R^5)-$, R^3 y R^5 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterociclilo, heterociclenilo, heteroarilo de 3 a 7 miembros que tiene 1 a 4, con preferencia 1 a 2, heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S o $-N(R)-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} y/o con oxo cuando dicho anillo es un heterociclilo o un anillo heterociclenilo; o

(vi) a) R^3 y R^4 , junto con el carbono al cual están unidos, o b) R^6 y R^7 , junto con el carbono al cual están unidos, forman uno de los siguientes grupos multicíclicos:



donde:

M es independientemente $-(CH_2)-$, $-S-$, $-N(R^{19})-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-C(O)-$;

q es 0, 1 o 2;

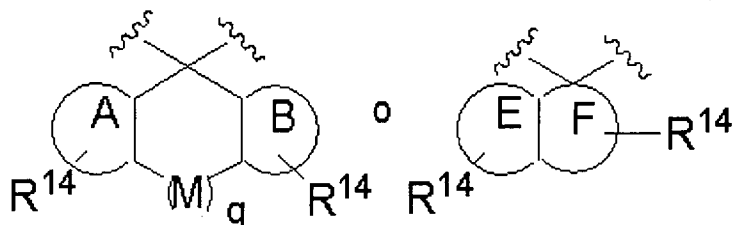
A y B son independientemente arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo;

E es arilo o heteroarilo; y

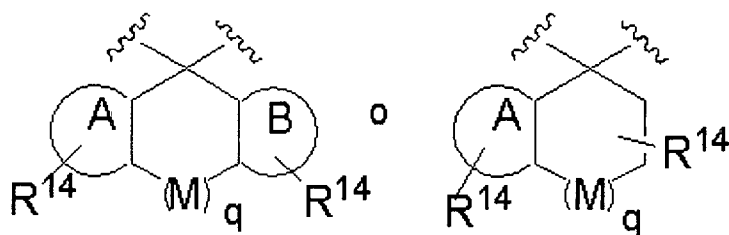
F es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo,

con la condición de que no haya ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema anular y además con la condición de que

ambos (a) R^3 y R^4 ; y (b) R^6 y R^7 no se puedan combinar para formar dichos grupos multicíclicos:



al mismo tiempo, con preferencia, a) R^3 y R^4 , junto con el carbono al cual están unidos, o b) R^6 y R^7 , junto con el carbono al cual están unidos, forman uno de los nform one of the following multicyclic groups



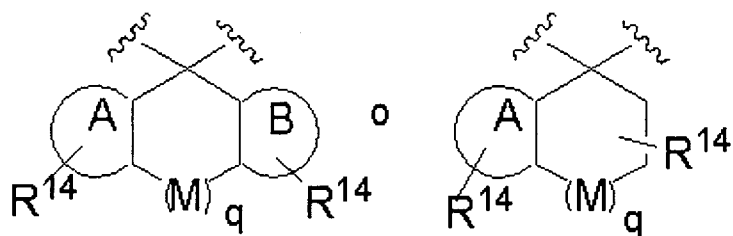
donde

M es $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^{19})-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{19})-$ o $-\text{N}(\text{R}^{19})\text{CH}_2-$

A y B son independientemente arilo o heteroarilo,

q es 0 o 1,

con la condición de que ya sea (a) R^3 y R^4 ; y (b) R^6 y R^7 no se pueden combinar para formar dicho grupo multicíclicos:



al mismo tiempo,

y con la condición de que cuando haya al menos dos heteroátomos presentes, no puede haber ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en los sistemas anulares descritos anteriormente.

R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ y $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$;

$R^{6'}$ y $R^{7'}$ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo,

arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, -halo, $-\text{CH}_2\text{-O-Si(R}^9\text{)(R}^{10}\text{)(R}^{19}\text{)}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C(O)R}^8$, $-\text{C(O)OR}^9$, $-\text{C(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)R}^8$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)}_2\text{R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)OR}^9$ y $-\text{C(=NOH)R}^8$;

u opcionalmente $\text{R}^{6'}$ y $\text{R}^{7'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilarilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S y $-\text{N(R)-}$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} y/u oxo, cuando dicho anillo es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo, con la condición de que cuando hay al menos dos heteroátomos presentes, no puede haber ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema anular;

R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)(R}^{16}\text{)}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)C(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)}_2\text{R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{16}\text{)(R}^{17}\text{)}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)N(R}^{16}\text{)(R}^{17}\text{)}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)C(O)N(R}^{16}\text{)(R}^{17}\text{)}$ y $-\text{N(R}^{15}\text{)C(O)OR}^{16}$; R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo,

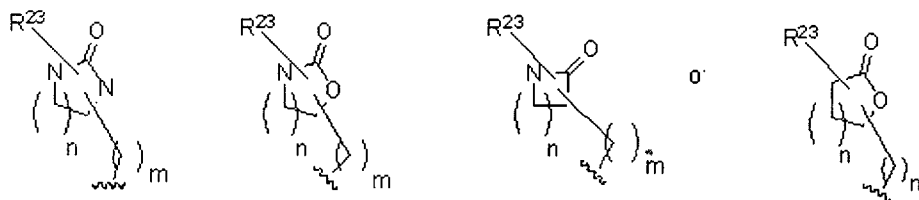
heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y $-N(R^{15})(R^{16})$;

R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ y $-CN$;

R^{14} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, R^{18} -alquilo, R^{18} -cicloalquilo, R^{18} -cicloalquilalquilo, R^{18} -heterocicloalquilo, R^{18} -heterocicloalquilalquilo, R^{18} -arilo, R^{18} -arilalquilo, R^{18} -heteroarilo y R^{18} -heteroarilalquilo; o

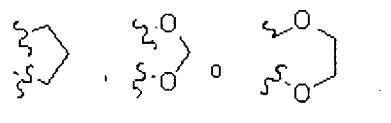
R^{15} , R^{16} y R^{17} son



donde R^{23} cuenta con 0 a 5 sustituyentes, m es 0 a 6 y n es 1 a 5;

R^{18} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, $-NO_2$, halo, heteroarilo, HO-alcoxialquilo, $-CF_3$, $-CN$, alquil-CN, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2-C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)N(alquil)(arilo)$, $-C(O)N(alquil)(heteroarilo)$, $-SR^{19}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(alquilo)$, $-S(O)N(alquil)(alquilo)$, $-S(O)NH(arilo)$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{19}$, $-S(O)_2NH(heterocicloalquilo)$, $-S(O)_2N(alquilo)_2$, $-S(O)_2N(alquil)(arilo)$, $-OCF_3$, $-OH$, $-OR^{20}$, $-O-heterocicloalquilo$, $-O-cicloalquilalquilo$, $-O-heterocicloalquilalquilo$, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-N(alquilo)_2$, $-N(arilalquilo)_2$, $-N(arilalquil)-(heteroarilalquilo)$, $-NHC(O)R^{20}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(alquilo)$, $NHC(O)N(alquil)(alquilo)$, $-N(alquil)C(O)NH(alquilo)$, $-N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo)$, $-NHS(O)_2R^{20}$, $-NHS(O)_2NH(alquilo)$, $-NHS(O)_2N(alquil)(alquilo)$, $-N(alquil)S(O)_2NH(alquilo)$ y $-N(alquil)S(O)_2N(alquil)(alquilo)$;

o dos residuos R^{18} de carbonos adyacentes se pueden unir para formar



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

R^{20} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo halosustituido;

y donde:

i) cada alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,

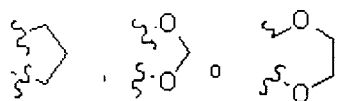
heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^7 ; y

ii) cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquino de R , R^1 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14}

están independientemente no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alqueno, arilalqueno, cicloalqueno, arilcicloalqueno, heteroarilcicloalqueno, heterocicloalqueno, arilheterocicloalqueno, heteroarilheterocicloalqueno, alquino, arilalquino, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-CH(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-alquil-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-R^{15}$, $-CH_2N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-S(O)R^{15}$, $-N_3$, $-NO_2$ y $-S(O)_2R^{15}$; y donde

cada uno de los grupos alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^{21} están independientemente no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-alquil-C(O)OR^{15}$, $C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-alquil-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, $-N_3$, $-NO_2$, $-S(O)R^{15}$ y $-S(O)_2R^{15}$;

o dos residuos R^{21} o dos R^{22} en carbonos adyacentes se pueden unir para formar



y cuando R^{21} o R^{22} se seleccionan del grupo que consiste en $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ y $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$, R^{15} y R^{16} juntos pueden ser una cadena C_2 a C_4 donde, opcionalmente, uno, dos o tres carbonos del anillo se pueden reemplazar por $-C(O)-$ o $-N(H)-$ y R^{15} y R^{16} , junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con R^{23} ;

R^{23} es 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$; y donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo de R^{23} están independientemente no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{27} seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquil, o cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{alquil}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$;

R^{24} , R^{25} y R^{26} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, R^{27} -alquilo, R^{27} -cicloalquilo, R^{27} -cicloalquilalquilo, R^{27} -heterocicloalquilo, R^{27} -heterocicloalquilalquilo, R^{27} -arilo, R^{27} -arilalquilo, R^{27} -heteroarilo y R^{27} -heteroarilalquilo;

R^{27} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, $-\text{NO}_2$, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$,

alquil-CN, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{28}$, $-C(O)NHR^{29}$, $-C(O)N(alquilo)_2$,
 $-C(O)N(alquil)(arilo)$, $-C(O)N(alquil)(heteroarilo)$, $-SR^{28}$, $-S(O)_2R^{29}$, $-S(O)NH_2$,
 $-S(O)NH(alquilo)$, $-S(O)N(alquil)(alquilo)$, $-S(O)NH(arilo)$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{28}$,
 $-S(O)_2NH(arilo)$, $-S(O)_2NH(heterocicloalquilo)$, $-S(O)_2N(alquilo)_2$,
 $-S(O)_2N(alquil)(arilo)$, $-OH$, $-OR^{29}$, $-O-heterocicloalquilo$, $-O-cicloalquilalquilo$, $-O-$
 $heterocicloalquilalquilo$, $-NH_2$, $-NHR^{29}$, $-N(alquilo)_2$, $-N(arilalquilo)_2$,
 $-N(arilalquil)(heteroarilalquilo)$, $-NHC(O)R^{29}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(alquilo)$,
 $-NHC(O)N(alquil)(alquilo)$, $-N(alquil)C(O)NH(alquilo)$,
 $-N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo)$, $-NHS(O)_2R^{29}$, $-NHS(O)_2NH(alquilo)$,
 $-NHS(O)_2N(alquil)(alquilo)$, $-N(alquil)S(O)_2NH(alquilo)$ y
 $-N(alquil)S(O)_2N(alquil)(alquilo)$;

R^{28} es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

R^{29} es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

con la condición de que:

i) cuando U es un enlace, Q es un enlace, Y es N y Z es C, entonces T no es $-N(R^5)-$;

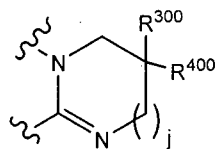
ii) cuando U es $-C(R^6)(R^7)-$, Q es un enlace, Y es N y Z es C, entonces T no es $-N(R^5)-$;

iii) cuando Q es $-N(R^5)-$, U es un enlace, entonces T no es un enlace;

iv) cuando Q es $-N(R^5)$, T es un enlace, Z es N e Y es C, entonces U no es un enlace ;

v) cuando Q es $-N(R^5)$, Z es un N, Y es C y U es un enlace, entonces T no es un enlace, $-C(O)-$ ni $-C(R^6)(R^7)-$;

vi) cuando R^3 y R^4 son ambos fenilo, entonces A no es



donde

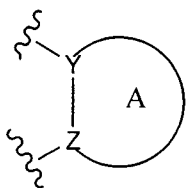
R^{300} es H, un grupo alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido, o junto con el carbono al cual está unido y un átomo de carbono del anillo adyacente forman un doble enlace;

R^{400} es H o un grupo alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido o

R^{300} y R^{400} se toma juntos y forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos opcionalmente seleccionados entre O, N y S; y

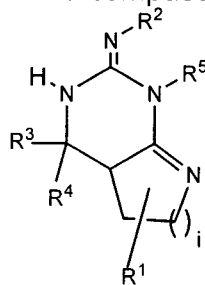
j es 0, 1, 2 o 3, y

cuando Q es NR^5 y T es un enlace o $-CR^6R^7$, entonces



no es un anillo cicloalquilo o cicloalquiléter de 3 a 7 miembros.

Esta invención también proporciona compuestos de fórmula:



(II)

o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato aceptable para uso farmacéutico del mismo,

donde:

R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, $-OR^{15}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, y $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$;

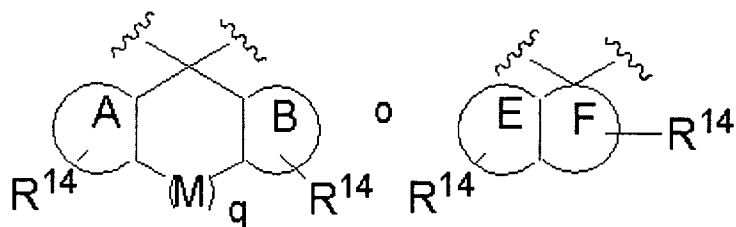
R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_{0-2}R^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ y $-N(R^8)_2$;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, halo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ y $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$;

(i) R^3 y R^4 , junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilarilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S y $-\text{N}(\text{R})-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} y/u oxo, cuando dicho anillo es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo; o

(ii) a) R^3 y R^4 , junto con el carbono al cual están unidos, forman uno de los siguientes grupos multicíclicos:)



donde:

M es independientemente $-(CH_2)-$, $-S-$, $-N(R^{19})-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-C(O)-$;

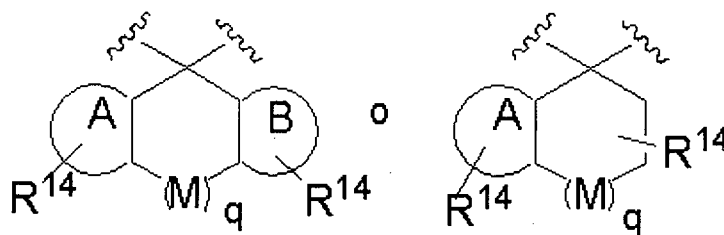
q es 0, 1, o 2;

A y B son independientemente arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo;

E es arilo o heteroarilo; y

F es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo

con la condición de que no haya ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema anular; con preferencia, a) R^3 y R^4 , junto con el carbono al cual están unidos, forman uno de los siguiente grupos multicíclicos:



donde

M es $-CH_2-$, $-S-$, $-N(R^{19})-$, $-O-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-N(R^{19})-$ o $-N(R^{19})-CH_2-$

A y B son independientemente arilo o heteroarilo,

q es 0 o 1,

y con la condición de que cuando haya al menos dos heteroátomos presentes, no puede haber ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en los sistemas anulares descriptos anteriormente.

R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquil-

alquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, $-\text{CH}_2\text{-O-Si(R}^9\text{)(R}^{10}\text{)(R}^{19}\text{)}$, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}^8$, $-\text{C(O)OR}^9$, $-\text{C(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)R}^8$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)}_2\text{R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)OR}^9$ y $-\text{C(=NOH)R}^8$;

R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)(R}^{16}\text{)}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)C(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)}_2\text{R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{16}\text{)(R}^{17}\text{)}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)N(R}^{16}\text{)(R}^{17}\text{)}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)C(O)N(R}^{16}\text{)(R}^{17}\text{)}$ y $-\text{N(R}^{15}\text{)C(O)OR}^{16}$;

R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y $-\text{N(R}^{15}\text{)(R}^{16}\text{)}$;

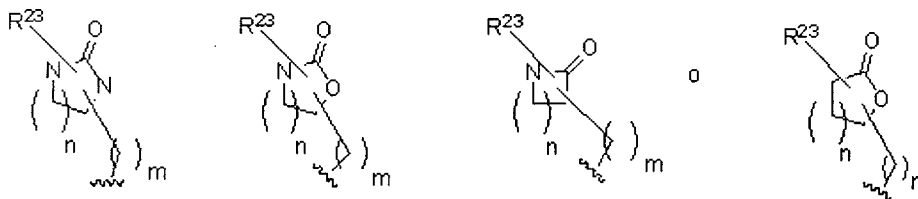
R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-\text{C(O)R}^8$, $-\text{C(O)OR}^9$, $-\text{C(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)R}^8$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)}_2\text{R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)OR}^9$ y $-\text{C(=NOH)R}^8$;

$C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ y $-CN$;

R^{14} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, R^{18} -alquilo, R^{18} -cicloalquilo, R^{18} -cicloalquilalquilo, R^{18} -heterocicloalquilo, R^{18} -heterocicloalquilalquilo, R^{18} -arilo, R^{18} -arilalquilo, R^{18} -heteroarilo y R^{18} -heteroarilalquilo; o

R^{15} , R^{16} y R^{17} son

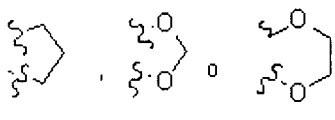


donde R^{23} cuenta con 0 a 5 sustituyentes, m es 0 a 6 y n es 1 a 5;

R^{18} tiene 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, $-NO_2$, halo, heteroarilo, HO-alcoxialquilo, $-CF_3$, $-CN$, alquil-CN, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2-C(O)N(\text{alquilo})_2$, $-C(O)N(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-C(O)N(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-SR^{19}$,

-S(O)₂R²⁰, -S(O)NH₂, -S(O)NH(alquilo), -S(O)N(alquil)(alquilo), -S(O)NH(arilo),
 -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR¹⁹, -S(O)₂NH(heterocicloalquilo), -S(O)₂N(alquilo)₂,
 -S(O)₂N(alquil)(arilo), -OCF₃, -OH, -OR²⁰, -O-heterocicloalquilo, -O-
 cicloalquilalquilo, -O-heterocicloalquilalquilo, -NH₂, -NHR²⁰, -N(alquilo)₂,
 -N(arilalquilo)₂, -N(arilalquil)-(heteroarilalquilo), -NHC(O)R²⁰, -NHC(O)NH₂,
 -NHC(O)NH(alquilo), -NHC(O)N(alquil)(alquilo), -N(alquil)C(O)NH(alquilo),
 -N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo), -NHS(O)₂R²⁰, -NHS(O)₂NH(alquilo),
 -NHS(O)₂N(alquil)(alquilo), -N(alquil)S(O)₂NH(alquilo) y
 -N(alquil)S(O)₂N(alquil)(alquilo);

o dos residuos R¹⁸ en carbonos adyacentes se pueden unir para formar
 formar



R¹⁹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo o
 heteroarilalquilo;

R²⁰ alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilo halo sustituido,
 arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

y donde:

iii) cada uno de los alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo,
 arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo,
 heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo,
 heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo,
 heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo,
 heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo,
 heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo,

cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquil-heteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 ; y

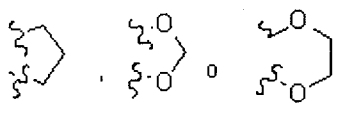
iv) cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo de R , R^1 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14}

están independientemente no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)OR}^{15}$, $-\text{C(O)N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S(O)N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{CH(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C(=NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P(O)(OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil-N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)R}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N(R}^{15})\text{C(O)R}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N(R}^{15})\text{C(O)N(R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2\text{-R}^{15}$, $-\text{CH}_2\text{N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)}_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N(R}^{15})\text{S(O)}_2\text{R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)}_2\text{N(R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)N(R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)N(R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2\text{-N(R}^{15})\text{C(O)N(R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)OR}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{-N(R}^{15})\text{C(O)OR}^{16}$, $-\text{S(O)R}^{15}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{S(O)}_2\text{R}^{15}$; y donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo de R^{21} están independientemente no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{22}

seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo,

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

o dos residuos R^{21} o R^{22} en los carbonos adyacentes se pueden unir para formar



y cuando R^{21} o R^{22} se seleccionan del grupo que consiste en $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ y $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, R^{15} y R^{16} juntos pueden ser una cadena C_2 a C_4 donde, opcionalmente, uno, dos o tres carbonos del anillo se pueden reemplazar por $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{N}(\text{H})-$ y R^{15} y R^{16} , junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con R^{23} ;

R^{23} es 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$,

-P(O)(OR²⁴)(OR²⁵), -N(R²⁴)(R²⁵), -alquil-N(R²⁴)(R²⁵), -N(R²⁴)C(O)R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)S(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -CH₂-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -S(O)R²⁴ y -S(O)₂R²⁴; y donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alqueno y alquino de R²³ están independientemente no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos R²⁷ seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, -CF₃, -CN, -OR²⁴, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴, alquil-C(O)OR²⁴, C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -SR²⁴, -S(O)N(R²⁴)(R²⁵), -S(O)₂N(R²⁴)(R²⁵), -C(=NOR²⁴)R²⁵, -P(O)(OR²⁴)(OR²⁵), -N(R²⁴)(R²⁵), -alquil-N(R²⁴)(R²⁵), -N(R²⁴)C(O)R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)S(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -CH₂-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -S(O)R²⁴ y -S(O)₂R²⁴;

R²⁴, R²⁵ y R²⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, R²⁷-alquilo, R²⁷-cicloalquilo, R²⁷-cicloalquilalquilo, R²⁷-heterocicloalquilo, R²⁷-heterocicloalquilalquilo, R²⁷-arilo, R²⁷-arilalquilo, R²⁷-heteroarilo y R²⁷-heteroarilalquilo;

R²⁷ es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, -NO₂, halo, -CF₃, -CN, alquil-CN, -C(O)R²⁸, -C(O)OH, -C(O)OR²⁸, -C(O)NHR²⁹, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)N(alquil)(arilo), -C(O)N(alquil)(heteroarilo), -SR²⁸, -S(O)₂R²⁹, -S(O)NH₂, -S(O)NH(alquilo), -S(O)N(alquil)(alquilo), -S(O)NH(arilo), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR²⁸,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{29}$, $-\text{O-heterocicloalquilo}$, $-\text{O-cicloalquilalquilo}$, $-\text{O-heterocicloalquilalquilo}$,
 $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{29}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$,
 $-\text{N}(\text{arilalquil})(\text{heteroarilalquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$,
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$,
 $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$,
 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ y
 $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

R^{28} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

R^{29} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; e

i es 1, 2, o 3.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o II y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

En otro aspecto, la invención comprende el método para inhibir aspartil proteasa que comprende la administración de al menos un compuesto de fórmula I y/o II a un paciente que requiere tal tratamiento.

Más específicamente, la invención comprende: el método para tratar una enfermedad cardiovascular tal como hipertensión, insuficiencia renal, o Un enfermedad modulada por la inhibición de la renina; el método para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana; el método para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa tal como la enfermedad de Alzheimer; el método para inhibir plasmepsinas I y II para el tratamiento de malaria; el método para inhibir catepsina D para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, cáncer de mamas, y cáncer de ovarios; y el método para inhibir enzimas de protozoos, por

ejemplo inhibición de *plasmodium falciparum*, para el tratamiento de infecciones fúngicas. Dicho método de tratamiento comprende la administración de al menos un compuesto de la fórmula I y/o II al paciente que requiere tal tratamiento. En particular, la invención comprende el método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende la administración de al menos un compuesto de la fórmula I y/o II al paciente que requiere tal tratamiento.

En otro aspecto, la invención comprende el método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende la administración a un paciente que requiere tal tratamiento de una combinación de al menos un compuesto de la fórmula I y/o II y un inhibidor de colinesterasa o un modulador de los receptores muscarínicos, tales como, pero sin limitaciones, al antagonistas muscarínico m2 o agonista muscarínico m1.

Otro aspecto de esta composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I y / o II y al menos un segundo agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de beta secretasa; inhibidores de gamma secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroideos; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos antiamiloides; vitamina E; agonistas de receptores de acetilcolina nicotínicos; agonistas inversos del receptor de CB1 o antagonistas del receptor de CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona de crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA_A; inhibidores de la agregación amilodea; inhibidores de beta glicógeno sintasa quinasa; promotores de la actividad de alfa secretasa y métodos para tratar los estados de enfermedad asociados con estos compuestos.

En un aspecto final, la invención se relaciona con un kit que comprende recipientes separados de las composiciones farmacéuticas en un envase único para emplear en combinación, en el cual un recipiente comprende un compuesto

de formula I y/o II en un vehículo aceptable para uso farmacéutico y un segundo recipiente que comprende un inhibidor de colinesterasa o un antagonista muscarínico en un vehículo aceptable para uso farmacéutico, las cantidades combinadas están en una cantidad efectiva para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa tal como enfermedad de Alzheimer.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los términos empleados en al presente memoria tienen su significado habitual y el significado de tales términos es independiente de cada suceso del mismo. A pesar de esto y excepto cuando se indique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican en toda la memoria descriptiva y reivindicaciones, los nombres químicos, nombres comunes y estructuras químicas se pueden usar en forma intercambiable para describir la misma estructura. Estas definiciones se aplican independientemente de si un término se usa por sí mismo o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario. Aquí la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo" además de la porción "alquilo" de "hidroxialquilo", "haloalquilo", "alcoxi" etc.

Tal como se uso anteriormente, y a lo largo de toda la memoria descriptiva, los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario se considerará que tiene los siguientes significados:

"Paciente" incluye seres humanos y animales.

"Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado y comprende aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior

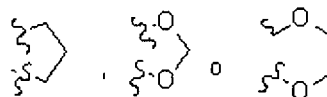
tal como metilo, etilo o propilo, se unen a una cadena de alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa un grupo que tiene aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificado. Ejemplos no limitativos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, heptilo, nonilo y decilo. Los grupos alquilo R^{32} -sustituidos incluyen fluorometilo, trifluorometilo y ciclopropilmetilo.

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y el cual puede ser lineal o ramificado y comprende aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y con más preferencia aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, se unen a una cadena de alquenilo lineal. "Alquenilo inferior" significa la presencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificado. Ejemplos no limitativos de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilo but-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

"Alquinilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y el cual puede ser lineal o ramificado y que comprende aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y con más preferencia aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, se unen a una cadena de alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que

puede ser lineal o ramificado. Ejemplos no limitativos de grupos alquínilo adecuados incluyen etínilo, propínilo, 2-butinilo, 3-metil butinilo, n-pentinilo, y decinilo.

“Arilo” significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, con preferencia aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ej., R^{18} , R^{21} , R^{22} , etc.) el cual puede ser igual o diferente, y son tal como se definió en al presente memoria o dos sustituyentes en los carbonos adyacentes

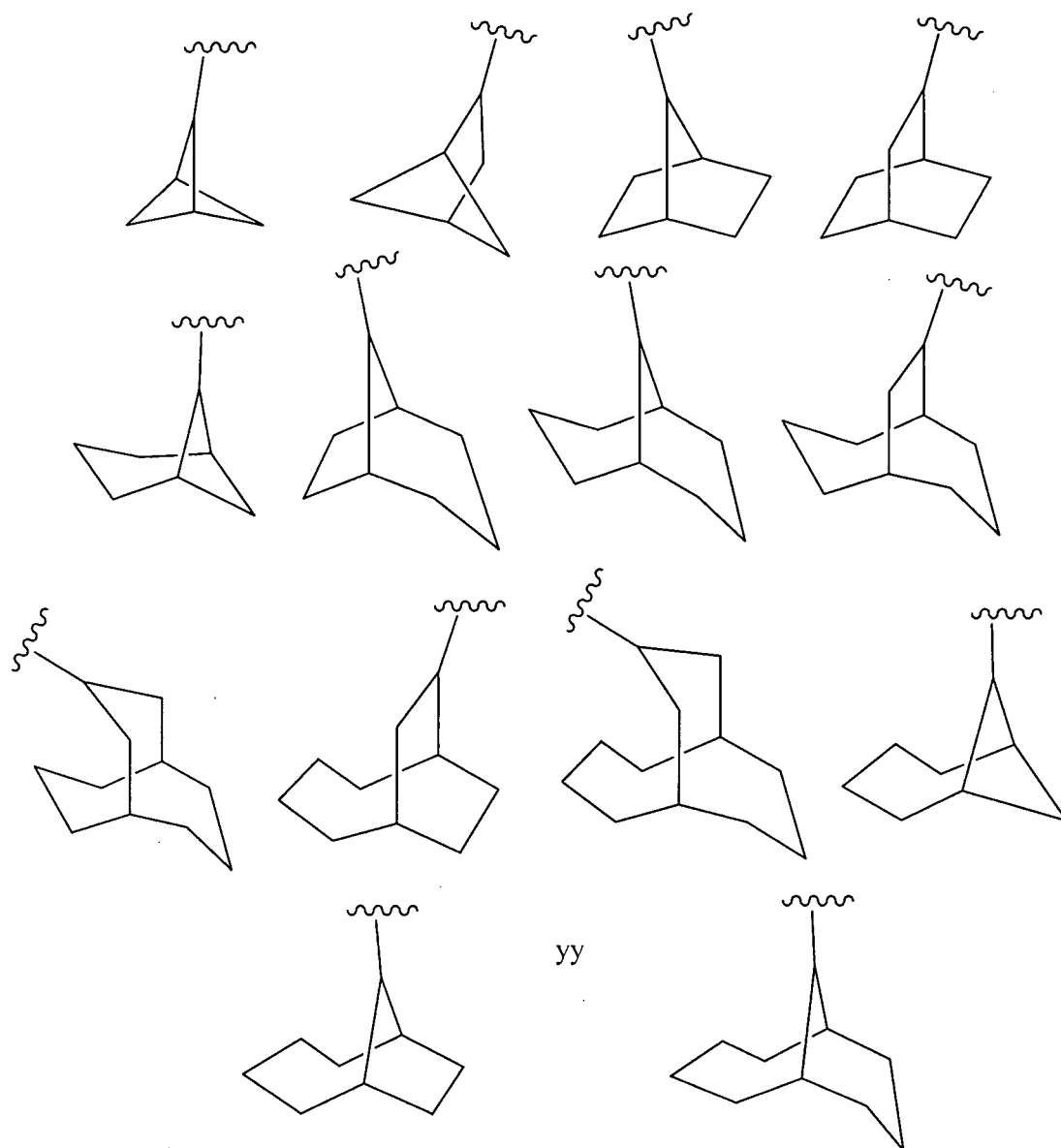


que se puede unir juntos para formar . Ejemplos no limitativos de grupos adecuados arilo incluyen fenilo y naftilo.

“Heteroarilo” significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos anulares, con preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos anulares, el cual uno de los cuatros átomos anulares es un elemento diferente del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heteroarilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos anulares. El “heteroarilo” puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes, y son tal como se definen en la presente memoria. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como átomo anular. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido. Ejemplos no limitativos de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo,

imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares.

“Cicloalquilo” significa un sistema anular no aromático mono o multicíclico que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, con preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos anulares. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes, y son tal como se definieron anteriormente. Ejemplos no limitativos de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos no limitativos de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalina, norbornilo, adamantilo y similares. Ejemplos adicionales no limitativos de cicloalquilo incluyen los siguientes



“Cicloalquiléter” significa una anillo no aromático de 3 a 7 miembros que comprende un átomo de oxígeno y 2 a 7 átomos de carbono. Los átomos de carbono anulares pueden estar sustituidos, con la condición que los sustituyentes adyacentes al oxígeno del anillo no incluye halo o sustituyentes unidos al anillo a través de un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

“Cicloalqueno” significa un sistema anular no aromático mono o multicíclico que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, con preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos

de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El anillo cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que pueden ser iguales o diferentes, y son tal como se definieron anteriormente. Los anillos de cicloalquenilo preferidos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos anulares. Ejemplos no limitativos de cicloalquenilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y similares. Un ejemplo no limitativo de cicloalquenilo multicíclico adecuados es norbornilenilo.

“Heterociclenilo” (o “heterocicloalquenilo”) significa un sistema anular no aromático mono o multicíclico que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos anulares, con preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos anulares, en el cual uno o más átomos del sistema anular es un elemento diferente del carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre solo o en combinación, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. No haya átomos de oxígeno y/o azufre presentes en el sistema anular. Los anillos heterociclenilo contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos anulares. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz heterociclenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo anular. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes del sistema anular, donde “sustituyentes del sistema anular” es tal como se definió anteriormente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede estar opcionalmente oxidado o al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Ejemplos no limitativos de grupos azaheterociclenilos monocíclicos adecuados incluye 1,2,3,4- tetrahidropiridilo, 1,2-dihidropiridilo 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, y similares. Ejemplos no limitativos de

grupos oxaheterociclenilos adecuados incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofurano, fluorodihidrofurano, y similares. Un ejemplo no limitativo de un grupo oxaheterociclenilo multicíclico adecuado es 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo. Ejemplos no limitativos de anillos tiaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopirano, y similares.

“Halo” significa grupos fluoro, cloro, bromo, o yodo. Los preferidos son fluoro, cloro o bromo, y los más preferidos son fluoro y cloro.

“Haloalquilo” significa un alquilo tal como se definió anteriormente donde uno o más átomos de hidrógeno sobre el alquilo se reemplaza con un grupo halo tal como se definió anteriormente.

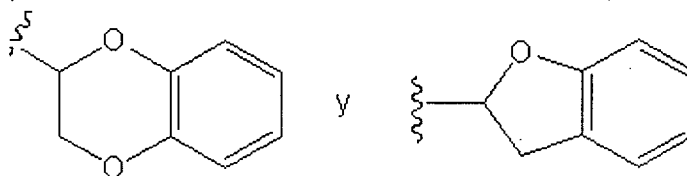
“Heterociclilo” (o “heterocicloalquilo”) significa un sistema anular no aromático saturado monocíclico o multicíclico que comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos anulares, con preferencia aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos anulares, en el cual 1-3, con preferencia 1 o 2 de los átomos del sistema anular es un elemento diferente del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema anular. Los preferidos heterociclilos contienen aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos anulares. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente un átomo anular. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{21} que puede ser igual o diferente, y son tal como se definieron la presente memoria. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. Ejemplos no limitativos de anillos heterociclilo monocíclico adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,

tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares.

“Aralquilo” significa un grupo aril-alquilo en el cual arilo y alquilo son tal se describieron previamente. Los alalquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace al residuo original es por medio del alquilo.

“Arlcicloalquilo” significa un grupo que deriva de un arilo y cicloalquilo fusionado tal como se define en la presente memoria. Los arilcicloalquilos preferidos son aquellos en los que el arilo es fenilo y cicloalquilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos anulares. El arilcicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} . Ejemplos no limitativos de arilcicloalquilos adecuados incluyen indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. El enlace al residuo original es mediante un átomo de carbono no aromático.

“Arlheterocicloalquilo” significa un grupo que deriva de un arilo y heterocicloalquilo fusionado tal como se define en la presente memoria. Los arilcicloalquilos preferidos son aquellos en los que el arilo es fenilo y heterocicloalquilo consiste en aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos anulares. El arilheterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes R^{21} . Ejemplos no limitativos de arilheterocicloalquilos adecuados incluyen



El enlace al residuo origen es mediante un átomo de carbono no aromático.

De forma similar, “heteroarilalquilo” “cicloalquilalquilo” y “heterocicloalquilalquilo” significan un grupo heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo en el cual el heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y alquilo son tal como se describieron previamente. Se considera también que los términos “arilcicloalquilalquilo”, “heteroarilcicloalquilalquilo”, “arilheterocicloalquilalquilo”, “heteroarilheterocicloalquilalquilo”, “heteroarilcicloalquilo”, “heteroarilheterocicloalquilo”, “arilcicloalquenilo”, “heteroarilcicloalquenilo”, “heterocicloalquenilo”, “arilheterocicloalquenilo”, “heteroarilheterocicloalquenilo”, “cicloalquilarilo”, “heterocicloalquilarilo”, “heterocicloalquenilarilo”, “heterocicloalquilheteroarilo”, “cicloalquenilarilo” y “heterocicloalquenilarilo” que se representan en forma similar por la combinación de los grupos arilo-, cicloalquilo, alquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquenilo como se describió previamente. Los grupos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. El enlace al residuo original es por medio del alquilo.

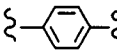
“Acilo” significa un grupo H-C(O)- , alquil-C(O)- , alquenil-C(O)- , alquini-C(O)- , aril-C(O)- o cicloalquil-C(O)- en el cual varios grupos son tal como se describieron previamente. El enlace al residuo original es mediante el carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Ejemplos no limitativos de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo, propanoílo, 2-metil propanoílo, butanoílo y ciclohexanoílo.

“Alcoxi” significa un grupo alquil-O- donde el grupo alquilo es tal como se describieron previamente. Ejemplos no limitativos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y heptoxi. El enlace al residuo origen es mediante el oxígeno del éter.

"Alcoxi alquilo" significa un grupo derivado de un alcoxi y alquilo tal como se define en la presente memoria. El enlace al residuo origen es mediante el alquilo.

"Arilalquenilo" significa un grupo derivado de un arilo y alquenilo alquilo tal como se define en la presente memoria. Los arilalquenilos preferidos son aquellos en los que el arilo es fenilo y el alquenilo consiste en aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. El arilalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{27} . El enlace al residuo origen es mediante el átomo de carbono no aromático.

"Arilalquinil" significa un grupo derivado de un arilo y alquinilo tal como se define en la presente memoria. Los arilalquinilos preferidos son aquellos en los que el arilo es fenilo y el alquinilo consiste en aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos. El arilalquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{27} . El enlace al residuo origen es mediante el átomo de carbono no aromático.

El sufijo "eno" sobre el alquilo, arilo, heterocicloalquilo, etc. indica un residuo divalente, por ej., $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ es etileno, y ξ -- ξ es para-fenileno.

El término "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o residuos especificados, en posición o posiciones disponibles.

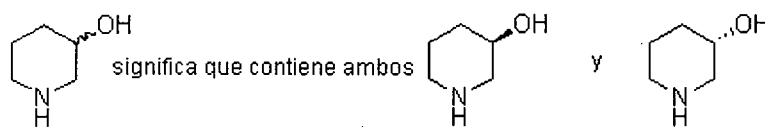
La sustitución de un residuo cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo incluye la sustitución de la porción anular y/o en la porción alquilo del grupo.

Cuando una variable aparece más de una vez, un f grupo, por ej., R^8 en $-\text{N}(R^8)_2$, o una variable aparece más de una vez en la estructura de la fórmula I, por ej., R^{15} puede aparecer en R^1 y R^3 , las variables pueden ser iguales o diferentes.

Con referencia al número de residuos (por ej., sustituyentes, grupos o anillos) en un compuesto, a menos que se defina de otra manera, las frases “uno o más” y “al menos uno” significa que allí puede haber tantos residuos como los que están químicamente permitidos, y la determinación del número máximo de tales residuos esta dentro de los conocimientos de los expertos en el arte. Con respecto a las composiciones y métodos que comprende el uso de “al menos un compuesto de la fórmula I,” o “al menos un compuesto de la fórmula II” uno a tres Los compuestos de la fórmula I o II se pueden administrar al mismo tiempo, con preferencia uno.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “composición” está destinado a abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulta directa o indirectamente de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La línea ondulada  como enlace indica generalmente una mezcla, de, o de isómeros posibles, por ej., que contienen estereoquímica (R)- y (S)-. Por ejemplo,

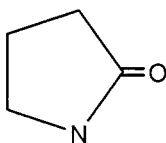


Las líneas dibujadas en los sistemas anulares, tal como, por ejemplo:



indican que la línea indicada (enlace) se puede unir a cualquiera de los átomos de carbono anulares sustituibles.

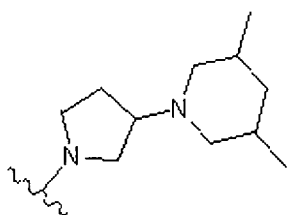
“Oxo” se define como el átomo de oxígeno que se une con doble enlace a un carbono en el anillo en un anillo cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, o heterociclenio, por ej.,



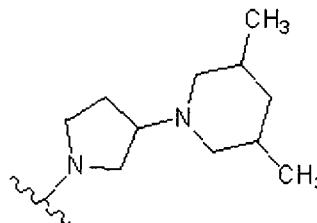
En esta memoria descriptiva, cuando hay múltiples átomos de oxígeno y/o azufre en un sistema anular, no puede haber ningún oxígeno y/o azufre adyacente presente en dicho sistema anular.

Se indica que los átomos de carbono para la fórmula I o II se pueden reemplazar con 1 a 3 átomos de silicio mientras que todos los requerimientos de valencia estén satisfechos.

Tal como bien se conoce en el arte, un enlace que se dibuja desde un átomo particular en el que no se grafica ningún residuo en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido mediante ese enlace al átomo, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo:

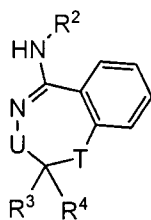
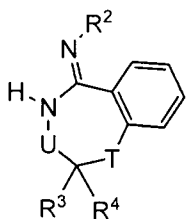


representa

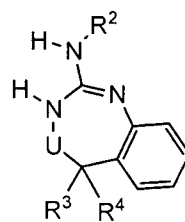
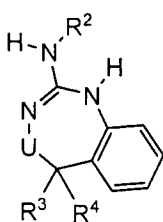
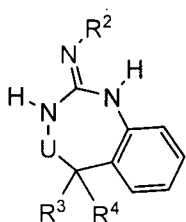


Se debería indicar que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos, fórmulas estructurales, y cualquiera de la tablas de la presente memoria se asume que presentan el átomo o átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

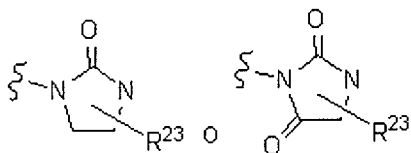
Los expertos en el arte reconocerán que ciertos Los compuestos de fórmula I son tautoméricos y todas las formas tautoméricas están contempladas en la presente memoria como parte de la presente invención. Por ejemplo, Los compuestos cuando Q es un enlace y A es el anillo que incluyen la variables Y y Z es un anillo benceno se puede representar por



En forma similar, Los compuestos donde Q es $-N(R^5)-$, R^5 es H, y T es un enlace se puede representar por



Cuando R^{21} y R^{22} , son por ejemplo, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y R^{15} y R^{16} forman un anillo, el residuo formado es, por ejemplo,



Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención están también contemplados en la presente memoria. El término "profármaco", tal como se emplea en la presente memoria, indica un compuesto que es un precursor del fármaco que, después de la administración a un sujeto, experimenta la conversión química por procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de fórmula I o su sal y/o solvato. Una discusión de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) Volume 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987)

Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, las cuales están incorporadas en la presente memoria como referencia.

Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) o (II) o una sal, hidrato o solvato aceptable para uso farmacéutico del compuesto contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por reemplazo del átomo de hidrógeno el grupo ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo (C_1-C_8), alcanoiloximetilo (C_2-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,Nalquilamino- (C_1-C_2) alquilo (C_2-C_3) (tal como β -dimetil aminoetilo), carbamoil-alquilo(C_1-C_2), N,N-di alquilcarbamoil- (C_1-C_2) alquilo(C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo(C_2-C_3), y similares.

De forma similar, si un compuesto de Fórmula (I) o (II) contiene un grupo funcional alcohol, un profármaco se puede formar por reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo(C_1-C_6), 1-(alcanoiloxi)etilo(C_1-C_6), 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo(C_1-C_6), alcoxicarboniloximetilo(C_1-C_6), N-alcoxicarbonilaminometilo(C_1-C_6), succinoílo, alcanólolo (C_1-C_6), α -aminoalcanilo(C_1-C_4), arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos de producción natural, $P(O)(OH)_2$, - $P(O)(O(C_1-C_6)alquil)_2$ o glicosilo (el radical que resulta de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetálica de un carbohidrato), y similares.

Si un compuesto de Fórmula (I) o (II) incorpora un grupo funcional amina, un profármaco se puede formar por el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amino con un grupo tal como, por ejemplo, R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo donde R y R' son cada uno independientemente de alquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₇), bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o α -aminoacilo natural, —C(OH)C(O)OY¹ donde Y¹ es H, alquilo(C₁-C₆) o bencilo, —C(OY²)Y³ donde Y² es alquilo(C₁-C₄) y Y³ es alquilo (C₁-C₆), carboxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo(C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo(C₁-C₆), —C(Y⁴)Y⁵ donde Y⁴ es H o metilo y Y⁵ es mono-N- o di-N,N-alquilamino(C₁-C₆) morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

Los compuestos de fórmulas I o (II) pueden existir en formas no solvatadas además de formas solvatadas. "Solvato" significa una asociación física con un compuesto de esta invención con uno o más moléculas de solventes. Esta asociación física involucra grados variados de enlaces iónicos y covalentes, que incluyen enlaces hidrógeno. En ciertos caso el solvato se podrá aislar, por ejemplo cuando una o más moléculas de solventes se incorporan en al estructura del cristal del sólido cristalino. "Solvato" abarca la fase de solución y los solvatos aislables. Ejemplos no limitativos de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares. "Hidrato" es un solvato donde la molécula del solvente es H₂O.

"Cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se considera que describen una cantidad de compuesto o una composición de la presente invención efectiva para inhibir la aspartil proteasa y/o inhibir BACE-1 y de esta manera producir el efecto terapéutico deseado en un paciente adecuado.

Los compuestos de fórmula I o II forman sales que es también dentro del alcance de esta invención. Con referencia a un compuesto de Fórmula I o II de la presente memoria se considera incluir referencia a las sales de las mismas, a

menos que se indique lo contrario. El término "sales(s)", tal como se emplea en la presente memoria, indica sales ácidas que se forman con ácidos inorgánicos y/o orgánicos, además e sales básicas que se forman con bases inorgánicas y/o orgánica. Además, cuando un compuesto de Fórmula I o II contiene un residuo básico, tal como, pero sin limitaciones a un residuo de piridina o imidazol, y un residuo ácido, tal como, pero sin limitaciones a un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales interiores") e incluirse dentro del término "sale(s)" tal como se usa en la presente memoria . Se prefieren las sales aceptables para uso farmacéutico (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), si bien otras sales también son útiles. las sales de los compuestos de la fórmula I o II se pueden formar, por ejemplo, por reacción de un compuesto de Fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que precipita la sal o en un medio acuoso seguido por liofilización. Los ácidos (y bases) que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales útiles desde el punto de vista farmacéutico a partir de compuestos farmacéuticos básicos (o ácidos) se discuten por ejemplo, en S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website); y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, y Use*, (2002) Int'l. Union of Pure y Applied Chemistry, páginas 330-331. Estas revelaciones están incorporadas en la presente memoria como referencia.

Ejemplos de sales de adición con ácidos incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencensulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, camforatos, camforsulfonatos,

ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etansulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxietansulfonatos, lactatos, maleatos, metansulfonatos, metilsulfatos, 2-naftalensulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como los mencionados en la presente memoria), tartratos, tiocianatos, toluensulfonatos (también conocidos como tosilatos) undecanoatos, y similares.

Ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalino tal como sodio, litio, y sales de potasio, sales de metales alcalino térreos tales como calcio y magnesio, sales de aluminio, sales de zinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dietil amina, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etil endiamina), N-metil -D-glucaminas, N-metil -D-glucamidas, t-butilaminas, piperazina, fenilciclohexilamina, colina, trometamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ej., sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (por ej., cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ej., bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Todas las sales de ácidos y bases están destinadas a ser sales aceptables para uso farmacéutico dentro del alcance de la invención y todas las sales ácidas y básicas se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Todos los esteroisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los compuestos presentes (que incluyen a aquellos de las

sales, solvatos y profármacos de los compuestos además de las sales y solvatos de los profármacos), tal como los que puede existir debido al carbono asimétrico en varios sustituyentes, que incluyen formas enantioméricas (las que pueden existir aun en ausencia de los carbonos asimétricos), formas rotaméricas atropisómeros, y formas diastereoméricas, están contempladas dentro de esta invención. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I) o (II) incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, ambas formas cis- y trans-, además de las mezclas, están comprendidas dentro del alcance de la invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o se pueden mezclar, por ejemplo, como racematos o con todos los otros u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener configuración S o R tal como esta definido por las Recomendaciones *IUPAC* 1974. El empleo de los términos "sal", "solvato" "profármaco" y similares, está destinado a aplicarse igualmente a la sal, solvato y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármaco de los compuestos de la invención.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos por los expertos en el arte, tal como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar al convertir la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ej., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro ácido de Mosher), separación de los diastereómeros y conversión (por ej., hidrólisis) de los diastereómeros individuales a los correspondientes enantiómeros puros. También, algunos de los compuestos de Fórmula (I) o (II) pueden ser atropisómeros (por ej., biarilos sustituidos) y se

consideran como parte esta invención. Los enantiómeros también se pueden separar por medio del uso de una columna de HPLC quiral.

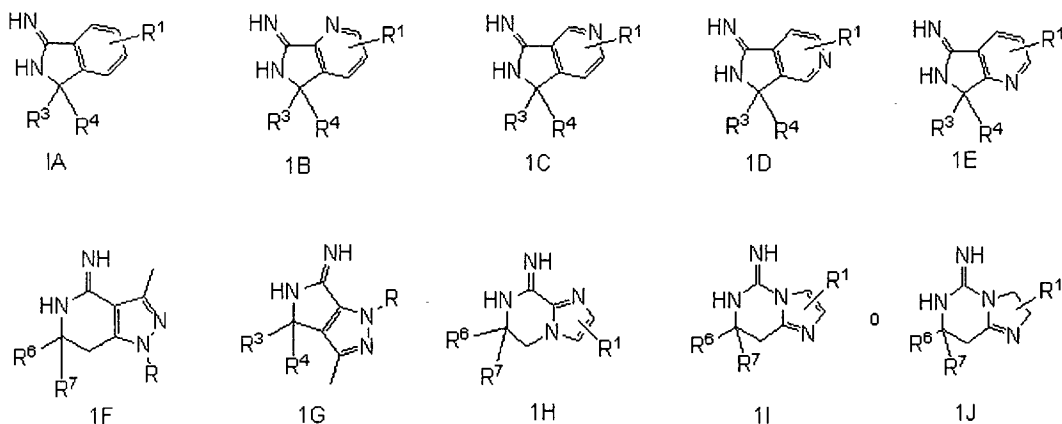
Las formas polimórficas de los compuestos de fórmula I o II, y de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos de fórmula I o II, están destinados a ser incluidos en la presente invención

La presente invención también abarca Los compuestos de la presente invención marcados con isótopos, los cuales son idénticos a los mencionados en la presente memoria, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se halla usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en Los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tal como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente.

Ciertos compuestos de Fórmula (I) o (II) marcados con isótopos (por ej., los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de los compuestos y/o sustratos tisulares. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y los isótopos carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos mas pesados tal como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica (por ej., aumento de la vida media in vivo o reducción de los requerimientos de dosis) y en consecuencia se pueden preferir en ciertas circunstancias. Los compuestos de fórmula (I) o (II) marcados con isótopos se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los revelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos de aquí en adelante, por sustitución de un reactivo marcado con isótopos apropiado por un reactivo no marcado con isótopos.

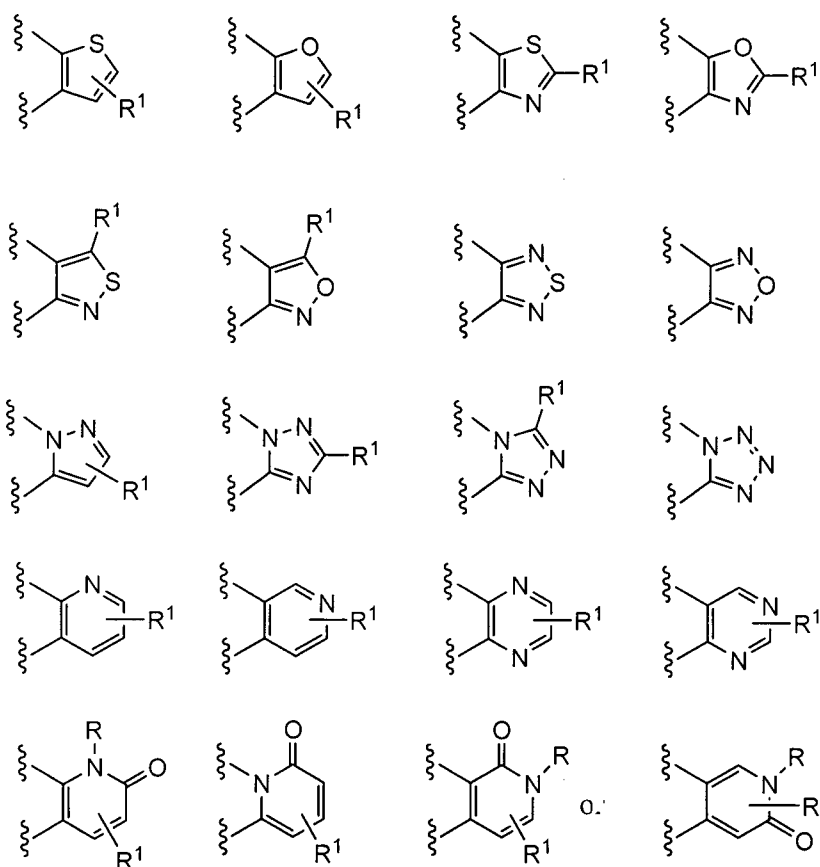
Se debe destacar que a lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones anexas, cualquier fórmula, compuesto, residuo o ilustración química con valencias insatisfechas se supone que tiene el átomo de hidrógeno para satisfacer las valencias amenos que el contexto indique un enlace.

Los compuestos de fórmula I, donde las variables son tal como se definió anteriormente, incluyen las siguientes estructuras independientemente preferidas:



Otro grupo preferido de los compuestos de fórmula I es aquel donde R² es H.

Las realizaciones preferidas para el anillo A incluyen:

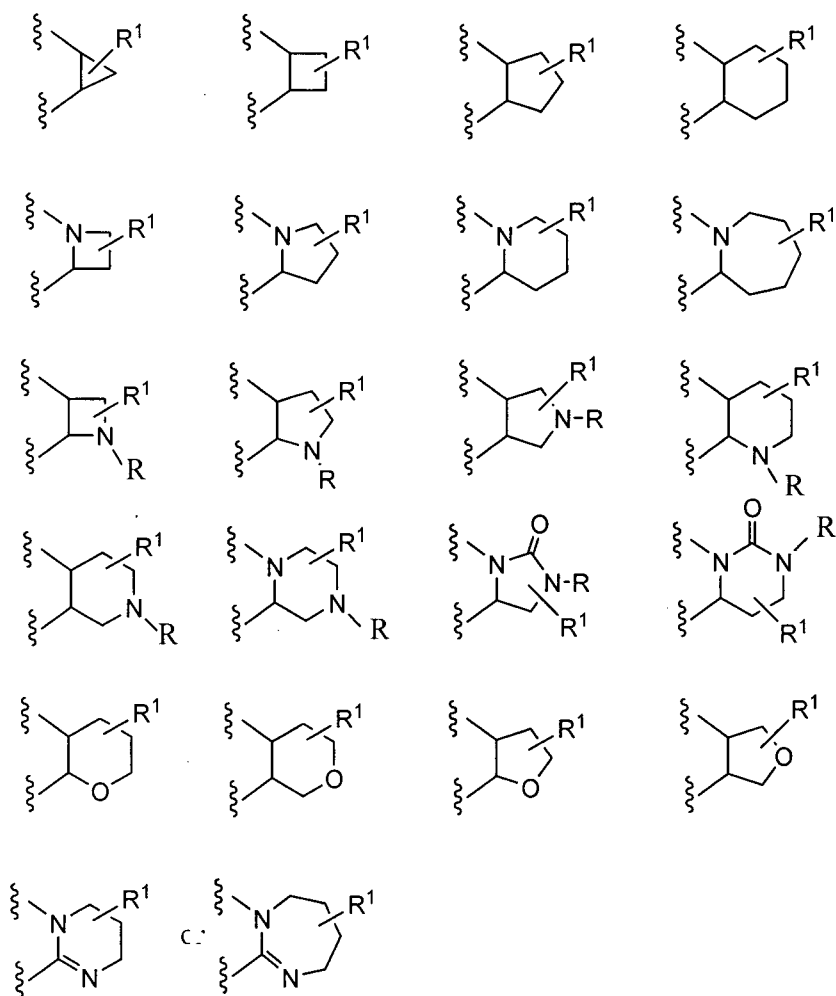


donde con preferencia

R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi, haloalquilo, ciano ; y

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno , alcoxi, haloalquil, ciano .

Además, se prefieren las realizaciones del anillo A que incluyen:



donde

R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi, haloalquilo, ciano; y

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, alcoxi, haloalquilo, ciano.

R³, R⁴, R⁶, R^{6'}, R⁷ y R^{7'} con preferencia se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CH₂-O-Si(R⁹)(R¹⁰)(R¹⁹), -SH, -CN, -OR⁹, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁹, -C(O)N(R¹¹)(R¹²), -SR¹⁹, -S(O)N(R¹¹)(R¹²), -S(O)₂N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)(R¹²), -N(R¹¹)C(O)R⁸, -N(R¹¹)S(O)R¹⁰, -N(R¹¹)C(O)N(R¹²)(R¹³), -N(R¹¹)C(O)OR⁹ y -C(=NOH)R⁸.

Con más preferencia, R^3 , R^4 , R^6 , R^6 , R^7 y $R^{7'}$ se seleccionan con preferencia del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo y cicloalquilalquilo.

En un grupo de compuestos preferidos

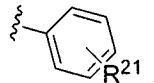
U es un enlace ;

R^2 es H;

R^3 es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R^{21} -alquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilo, R^{21} -arilo o R^{21} -arilalquilo;

R^4 es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R^{21} -alquilo, R^{21} -cicloalquilalquilo, R^{21} -cicloalquilo, R^{21} -arilo o R^{21} -arilalquilo;

En un grupo de compuestos preferidos R^3 o R^4 son alquilo o



Grupos adicionales de compuestos preferidos de fórmula I incluyen a aquellos donde:

a) U es $-C(R^6)(R^7)-$

R^2 , R^3 , R^4 = H

T es un enlace

Q es un enlace ;

b) U es $-C(R^6)(R^7)-$

R^2 = H

R^3 , R^4 = H o alquilo;

c) T es un enlace

Q es $-N(R^5)-$

Y es C

Z es C;

d) T es $-C(R^6)(R^7)-$, $-O-$, o $-N(R^5)-$

Q es un enlace

U es $-C(R^6)(R^7)-$

$R^2 = H$

$R^3, R^4 = H$ o alquilo

Y es C

Z es C; o

e) T es $-C(R^6)(R^7)-$

Q es NR^5

U es un enlace

$R^2 = H$

$R^3, R^4 = H$ o alquilo

Y es C

Z es C.

En un grupo adicional de los compuestos preferidos:

T es un enlace ;

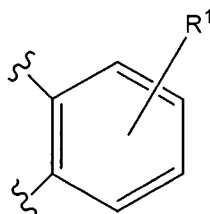
U es un enlace ;

Q es un enlace ;

Y es C;

Z es C; y

el anillo A que incluye Y y Z es



R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo,

heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, -OR¹⁵,

R² es H;

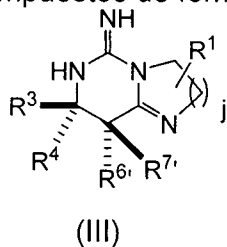
R³ es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R²¹-alquilo, R²¹-cicloalquilalquilo, R²¹-cicloalquilo, R²¹-arilo, R²¹-arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, R²¹-heteroarilalquilo, R²¹-heteroarilo, R²¹-heterocicloalquilo o R²¹-heterocicloalquilalquilo; y

R⁴ es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R²¹-alquilo, R²¹-cicloalquilalquilo, R²¹-cicloalquilo, R²¹-arilo, R²¹-arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, R²¹-heteroarilalquilo, R²¹-heteroarilo, R²¹-heterocicloalquilo o R²¹-heterocicloalquilalquilo.

Un grupo adicional de los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos donde

U es un enlace;
Q es un enlace;
T es -C(R^{6'})(R^{7'})-;
Y es N;
Z es C; y
R² es H.

Un grupo aun más preferido de los compuestos de este grupo preferido de los compuestos de fórmula son Los compuestos de la fórmula:

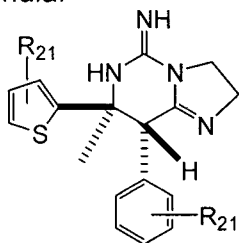


donde

R³ y R⁴ son independientemente H, alquilo, arilo o heteroarilo; y

$R^{6'}$ y $R^{7'}$ son H, alquilo, arilo o heteroarilo.

Un grupo aun más preferido de los compuestos de fórmula III es el grupo de fórmula:

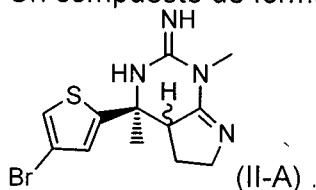


(III')

donde R^{21} es H, alquilo, halo, CN o $-OR^{24}$, donde R^{24} es H, alquilo, arilo o heteroarilo.

Las definiciones especialmente preferidas para R^{21} incluyen fenilo donde el residuo fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo, fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales del fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido son alquilo, halo, CN o $-OR^{24}$, donde R^{24} es H, alquilo, arilo o heteroarilo.

Un compuesto de fórmula II especialmente preferido es:



Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en el arte. Los métodos preparativos para la preparación de materiales de partida y los compuestos de fórmula I se muestran a continuación como esquemas generales de reacción seguidos por procedimientos específicos, pero los expertos en el arte reconocerán que otros procedimientos también pueden ser adecuados. En los siguientes Esquemas y Ejemplos, se emplean las siguientes

abreviaturas: metilo: Me; etilo: Et; propilo: Pr; butilo: Bu; bencilo: Bn;
butiloxycarbonilo terciario: Boc o BOC

cromatografía líquida de alta presión: HPLC

espectrometría de masa acoplada a cromatografía líquida: LCMS

cromatografía en capa delgada: TLC

cromatografía en capa delgada preparativa: PTLC

temperatura ambiente: TA

hora: h

minuto: min

tiempo de retención: t_R

N,N-dimetil formamida: DMF

N-bromosuccinimida: NBS

acetato de etilo: EtOAc

metanol: MeOH

ácido trifluoroacético: TFA

trimetilfosfina unida a polímero-Pd (0): PS- Ph_3P -Pd

ácido meta cloroperbenzoico: mCPBA

cianuro de trimetil sililo: TMS-CN

diisopropilamida de litio: LDA

clorhidrato de 1-(3-dimetil aminopropil)-3-etil carbodiimida: EDCI

diisopropiletil amina: DIEA

azodicarboxilato de diisopropilo: DIAD

Saturado (sat.); anhídrido (anhid); peso molecular (PM); mililitro (ml); gramo (g); miligramo (mg); equivalente (eq); día (d); microondas (μO); microlitro (μl);

Todos los datos de RMN se recogieron en espectrómetros de RMN a 400 MHz a menos que se indique lo contrario. Para los ejemplos 1-7 se empleó espectroscopía LC-Electroaspiración-Masa con una columna de C-18 y 5% a

95% de MeCN en agua como fase móvil para determinar la masa molecular y el tiempo de retención. La tabla contiene Los compuestos con los datos de tiempo de retención/PM observado MW y/o datos de RMN.

Para los ejemplos 8-21 los tiempos de retención de HPLC se informaron en las condiciones de un gradiente de 6 minutos de 10% a 90% de CH₃CN/H₂O con 0,05% de TFA, caudal de flujo 1,0 ml/min en una columna en fase reversa C18 analítica.

Para la síntesis de cualquier compuesto particular, un experto en el arte reconocerá que se puede requerir el empleo de grupos de protección. Una descripción de grupos de protección adecuados se puede hallar en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley y Sons, New York (1999) por T.W. Greene

En general, los compuestos de la invención se pueden producir por una variedad de procesos conocidos por los expertos en el arte y por procesos conocidos análogos. Los siguientes esquemas de reacción sirven como ejemplos de estos procesos e ilustran las vías para preparar realizaciones específicas; el profesional no está limitado a estos métodos.

Un experto en el arte reconocerá que una vía se optimizará dependiendo de la elección de los sustituyentes del apéndice. Adicionalmente, un experto en el arte reconocerá que en algunos casos se debe controlar el orden de los pasos para evitar la incompatibilidad con el grupo funcional.

Los compuestos preparados se pueden analizar en cuanto a su composición y pureza además de ser caracterizados por técnicas analíticas estándares tal como, por ejemplo, análisis elemental, RMN, espectrometría de masas y espectro IR.

Un experto en el arte reconocerá que los reactivos y solventes que se usan actualmente se pueden seleccionar entre varios reactivos y solventes bien

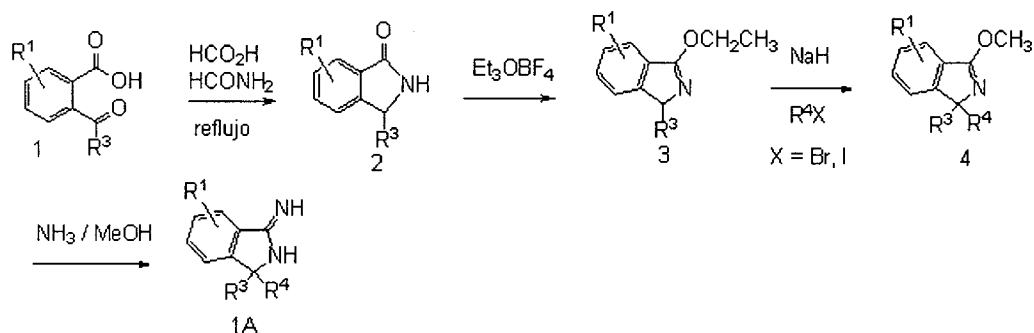
conocidos en el arte como equivalentes efectivos. Aquí, cuando se menciona un solvente o reactivo específico, esto significa que es un ejemplo ilustrativo de las condiciones deseables para este esquema de reacción particular y en las preparaciones y ejemplos que se describen a continuación.

Métodos generales de preparación de los compuestos de Fórmula I

En el siguiente esquema de reacción, cada variable puede ser un residuo dentro de esta definición de variable.

Los compuestos de fórmula IA se pueden sintetizar de acuerdo al Esquema de reacción 1. El compuesto **1** se hace reaccionar con HCO_2H y HCONH_2 para producir el compuesto **2**. El compuesto **2** luego se hace reaccionar con Et_3OBF_4 para dar el compuesto **3**. El compuesto **3** luego se hace reaccionar con hidruro de sodio y el haluro R^4X , donde X puede ser, por ejemplo Br o I para producir el compuesto **4**. El compuesto IA se forma por reacción del compuesto **4** con amoníaco y metanol.

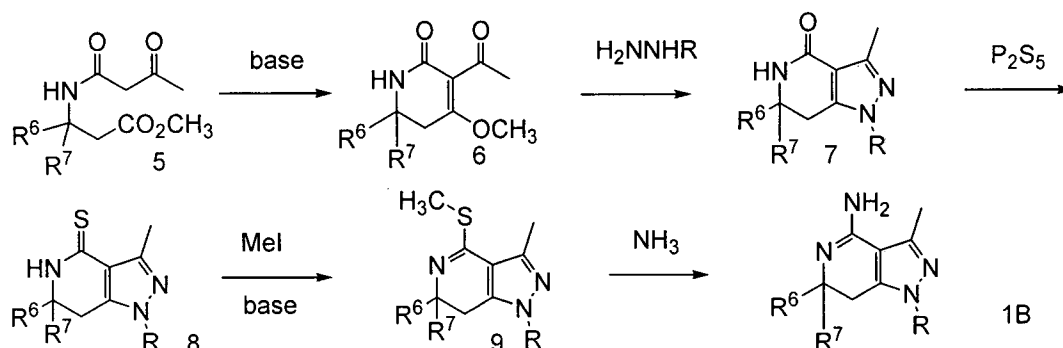
Esquema de reacción 1



Los compuestos de fórmula IB se pueden preparar por medio del Esquema de reacción 2. El compuesto **5**, se prepara por reacción de cloruro de acetoacetilo con un beta-amino carboxilato de metilo, se hace reaccionar con una base tal como metóxido de sodio en metanol para dar el compuesto **6**. El compuesto **6** se

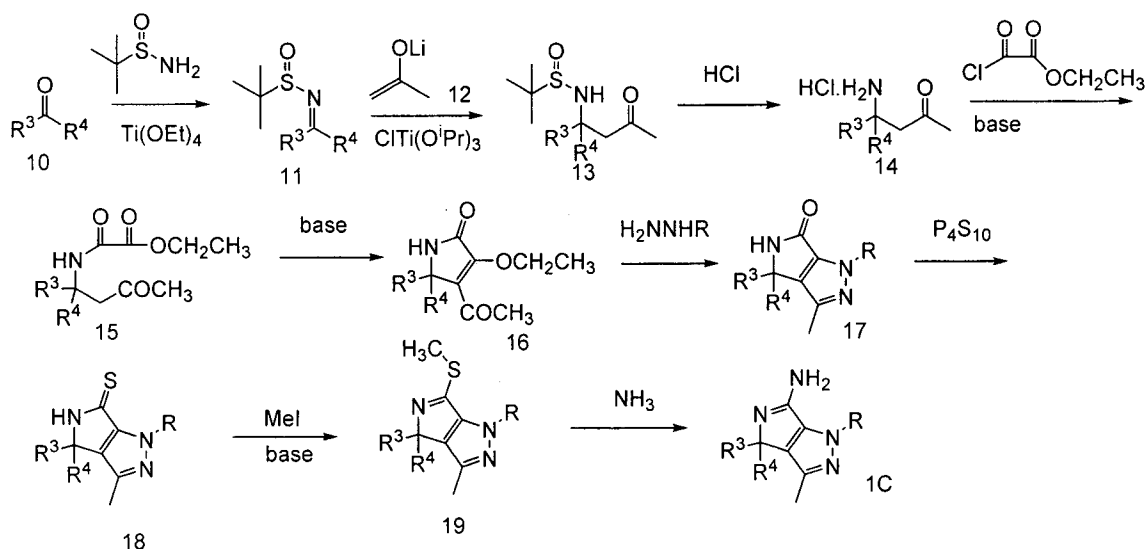
hace reaccionar con H_2NNHR para dar el compuesto **7**. El compuesto **7** se hace reaccionar con pentasulfuro de fósforo para dar el compuesto **8**, el cual luego reacciona con yoduro de metilo y una base para dar el compuesto **9**. El compuesto **9** se hace reaccionar con amoníaco para dar un compuesto de **1B**.

Esquema de reacción 2



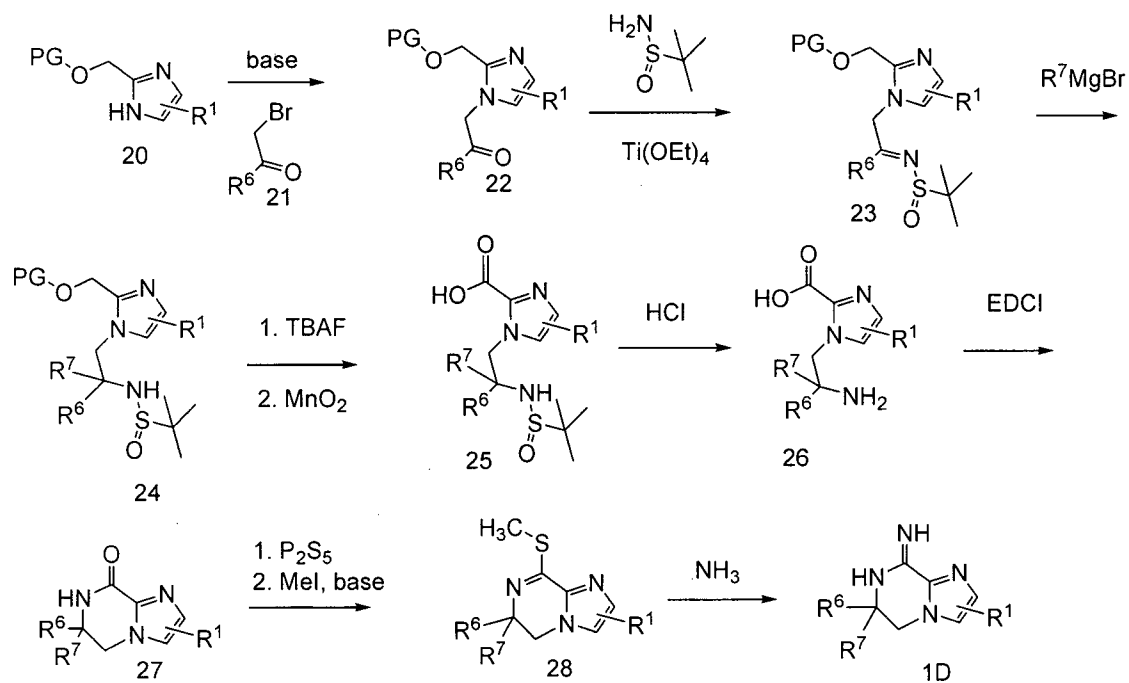
Los compuestos de fórmula **1C** se pueden preparar siguiendo el Esquema de reacción 3, se parte de cetona **10** y se hace reaccionar con 2-metil -2-propanosulfonamida y (IV) etóxido de titanio para dar el compuesto **11**. El compuesto **11** luego se hace reaccionar con el compuesto **12** y $\text{ClTi}(\text{O-iPr})_3$ para dar el compuesto **13**, el cual luego se hace reaccionar con un ácido mineral, tal como HCl para producir el compuesto **14**. El compuesto **14** se hace reaccionar con cloroacetato de etilo y una base tal como piridina para producir el compuesto **15**, el cual luego se cicliza con una base tal como etóxido de sodio en etanol para formar el compuesto **16**. El compuesto **16** se hace reaccionar con H_2NNHR para dar el compuesto **17**. La reacción con el compuesto **17** con pentasulfuro de fósforo da el compuesto **18**. El compuesto **18** luego se hace reaccionar con yoduro de metilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio para dar el compuesto **19**. El compuesto **19** luego se hace reaccionar con amoníaco para dar un compuesto de Fórmula **1C**.

Esquema de reacción 3



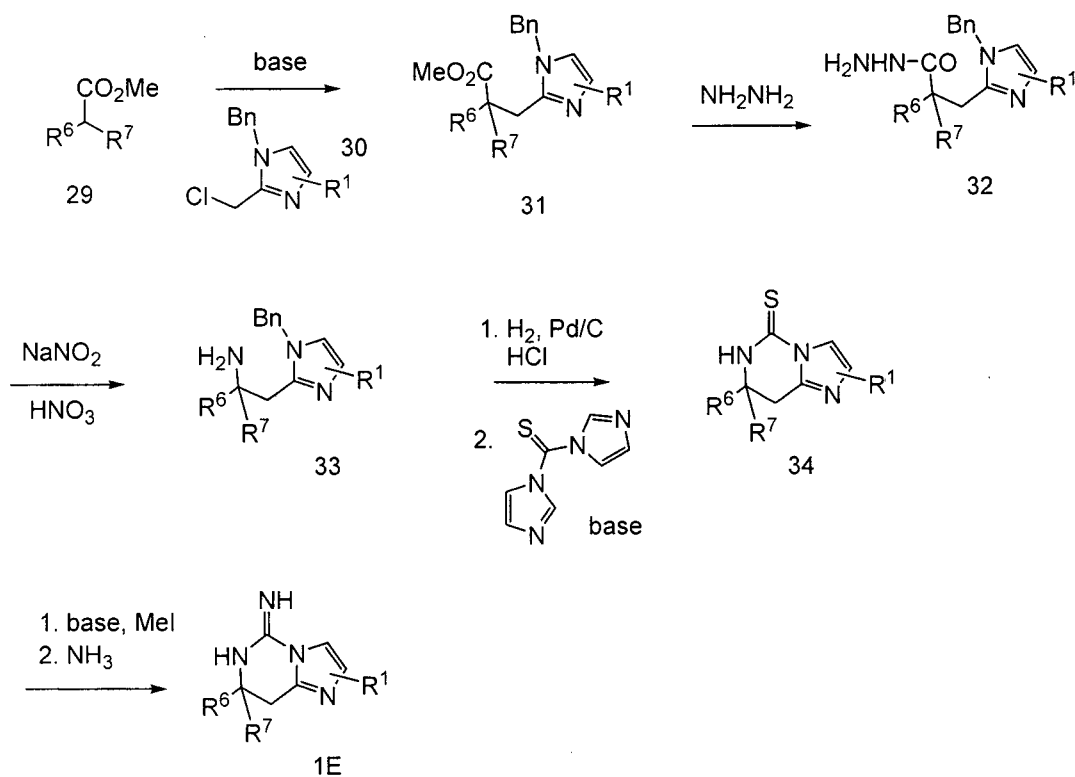
Los compuestos de fórmula 1D se pueden fabricar siguiendo la síntesis graficada en el Esquema de reacción 4. El compuesto **20** (descrito en *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, (1999), 7(8), 1665-1682 cuando $\text{R}^1 = \text{H}$ y PG = t-butildimetil sililo) se hace reaccionar con cetona **21** en una base para producir el compuesto **22**. En este esquema de reacción PG es un grupo protector, tal como un residuo TBDMS ("t-butildimetil sililo"). El compuesto **22** luego se hace reaccionar con 2-metil -2-propanosulfinamida y etóxido de titanio (IV) para dar el compuesto **23**. La reacción del compuesto **23** con R^7MgBr produce el compuesto **24**. El compuesto **25** se forma al reaccionar el compuesto **24** primero con fluoruro de tetrabutilamonio ("TBAF") y luego con un agente oxidante tal como dióxido de manganeso. La reacción con el compuesto **25** con un ácido mineral tal como HCl da el compuesto **26**, el cual luego se ciciza al compuesto **27** con clorhidrato de 1-(3-dimetil aminopropil)-3-etil carbodiimida ("EDCI"). El compuesto **27** se hace reaccionar primero con pentasulfuro de fósforo y luego yoduro de metilo en una base para dar el compuesto **28**. Los compuestos de fórmula 1D se forman a partir del compuesto **28** por la reacción del compuesto **28** con amoníaco.

Esquema de reacción 4



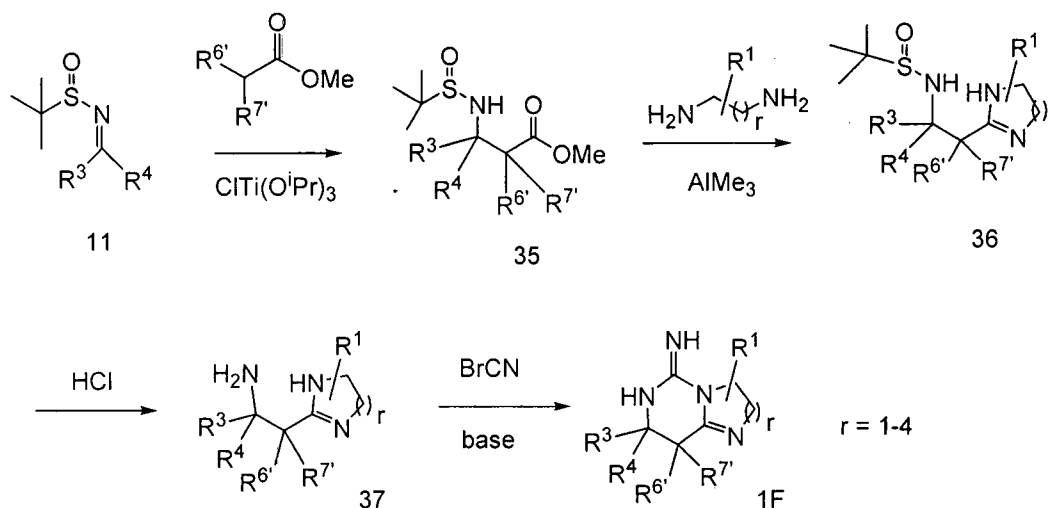
El Esquema de reacción 5 esboza una síntesis para preparar los compuestos de fórmula 1E. El compuesto **29** se hace reaccionar con el compuesto **30** en presencia de una base tal como hexametil disilazano de litio para dar el compuesto **31** cuando Bn es bencilo. El compuesto **31** se hace reaccionar con hidracina para dar el compuesto **32**, el cual luego se hace reaccionar con nitrito de sodio en un ácido, tal como ácido nítrico, para dar el compuesto **33**. la reacción del compuesto **33** con hidrógeno y paladio en carbono en presencia de un ácido como HCl, seguido por la reacción con 1,1'-tiocarbonil diimidazol y una base tal como trietil amina da el compuesto **34**. Los compuestos de fórmula 1E se forman a partir del compuesto **34** por reacción primero con el compuesto **34** con yoduro de metilo en presencia de una base, tal como hidruro de sodio, y luego con amoníaco.

Esquema de reacción 5



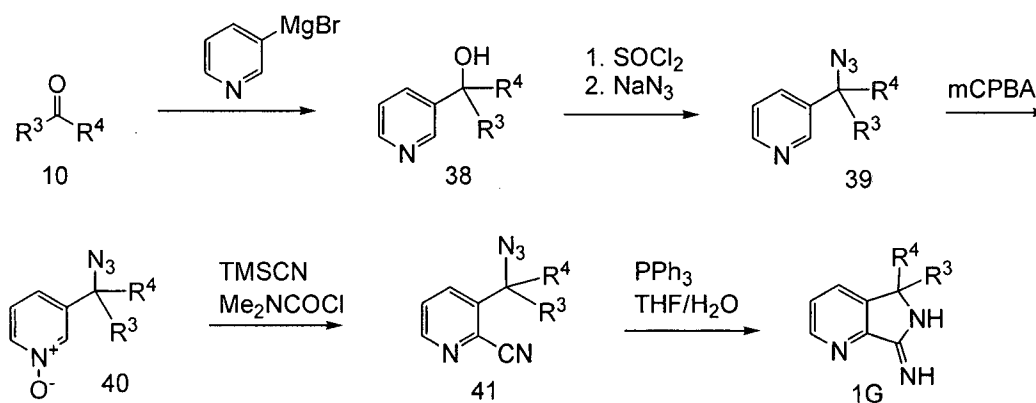
Los compuestos de fórmula 1F se preparan como se ilustra en el esquema de reacción 6. La reacción de un éster con sulfinil imina **11** y $\text{ClTi}(\text{O-}i\text{Pr})_3$ proporciona el compuesto **35**. La condensación de **35** con una diamina y trimetil aluminio (AlMe_3) proporciona el compuesto **36**. La hidrólisis del compuesto **36** con HCl da el compuesto **37**. La reacción del compuesto **37** con bromuro de cianógeno da los compuestos de fórmula 1F.

Esquema de reacción 6



Los compuestos de fórmula 1G se pueden preparar tal como se describe en el Esquema de reacción 7. La adición de bromuro de 3-piridilmagnesio a la cetona **10** proporciona el aducto **38**. La reacción de **38** con cloruro de tionilo y desplazamiento del cloruro intermediario por azida sódica proporciona el derivado azido **39**. El compuesto **39** se oxida por mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico para dar el N-óxido **40**. La reacción de **40** con TMSCN (sililcianuro de trimetilo) en presencia de cloruro de dimetil carbamilo da la ciano piridina **41**. La reducción de **41** con PPh_3 (trifenilfosfina) produce los compuestos de fórmula 1G.

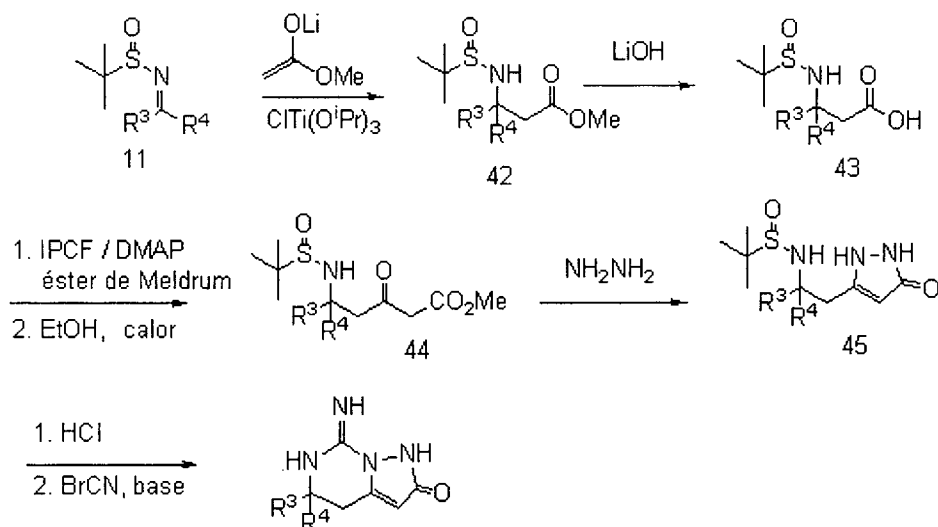
Esquema de reacción 7



En el Esquema de reacción 8, la sulfonil imina **11** se hace reaccionar con un derivado de enolato de acetato de metilo en presencia de $\text{ClTi}(\text{OiPr})_3$ para

proporcionar el aducto **42**. La hidrólisis de l metil éster de **42** da el ácido **43**, el cual se convierte al cetoéster **44** por la reacción con cloroformato de isopropenilo (IPCF) en presencia de 4-dimetil aminopiridina (DMAP) y ácido de Meldrum, seguido por calentamiento. La condensación de **44** con hidracina da **45**, el cual se hidroliza con HCl para proporcionar una amina, el cual se trata con bromuro de cianógeno en presencia de una base para proporcionar los compuestos de fórmula 1H.

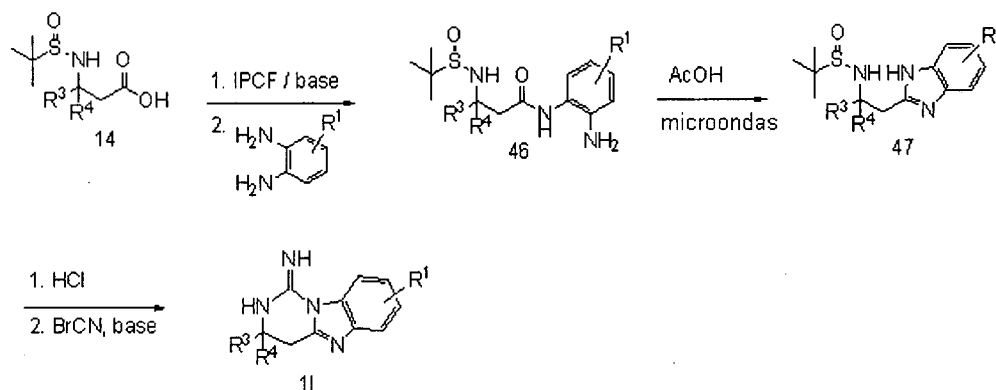
Esquema de reacción 8



La preparación de los compuestos de fórmula 1I se describe en el Esquema de reacción 9. El ácido **14** se condensa con una o-fenilendiamina en presencia de IPCF y una base para dar la amida **46**. La ciclodeshidratación de **46** por reacción con ácido acético (AcOH) en condiciones de microondas da benzimidazol **47**. El grupo sulfinilo de **47** se hidroliza con HCl y el derivado de diamina resultante se condensa con BrCN para dar los compuestos de fórmula 1I.

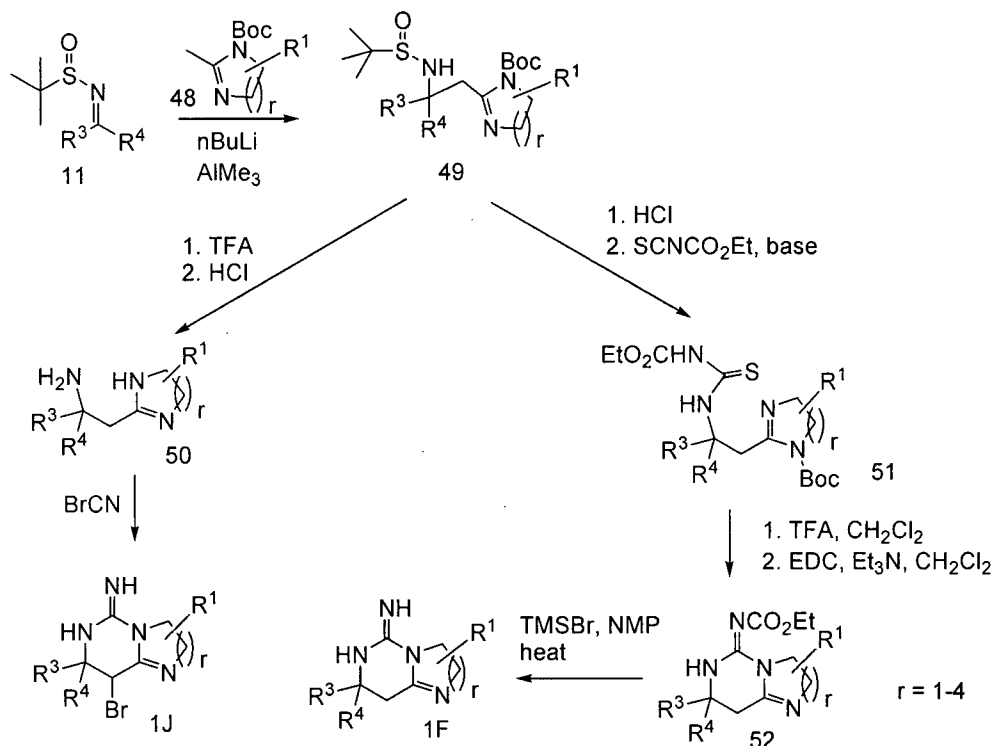
Esquema de reacción 9

200



Los compuestos de fórmula 1J y 1F se puede producir por el método ilustrado en el Esquema de reacción 10. La reacción de sulfinil imina **11** con un anión derivado de una amidina cíclica metilsustituida **48** en presencia de trimetil aluminio (AlMe_3) proporciona el aducto **49**. El tratamiento de **49** con TFA para eliminar el grupo protector Boc es seguido por la ruptura del grupo sulfinilo para dar **50**. La condensación de **50** con BrCN proporciona los compuestos de fórmula 1J. Alternativamente, la hidrólisis del grupo sulfinilo de **49** con HCl es seguido por la reacción con isotiocianatoformato de etilo en presencia de una base para dar el derivad de tiourea **51**. La sujeción de **51** a TFA para eliminar el grupo Boc seguido por la formación de guanidina intramolecular mediada por EDC (clorhidrato de 1-[3-(dimetil amino)propil]-3-etil carbodiimida) y trietil amina (Et_3N) da **52**. La ruptura del carbamato de **52** por TMSBr (bromuro de trimetilsililo) da los compuestos de fórmula 1F.

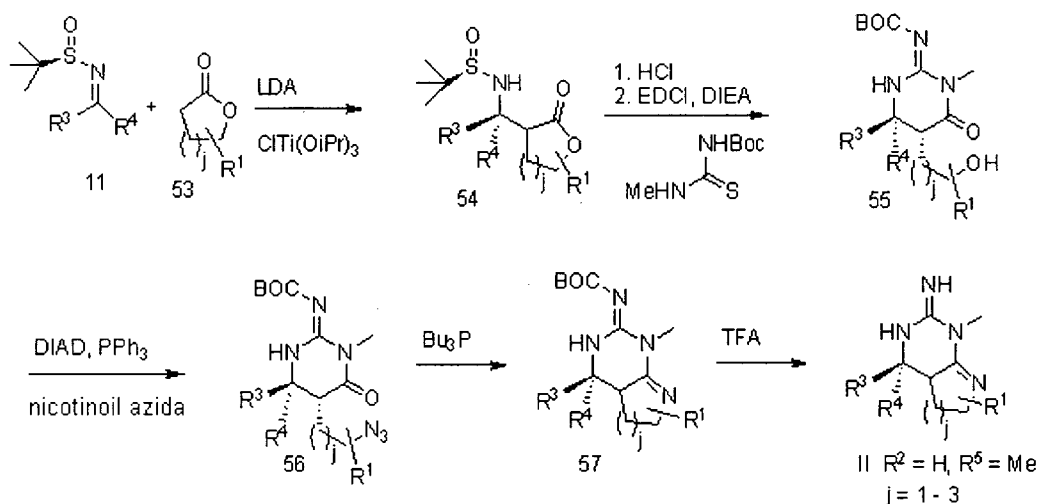
Esquema de reacción 10



Métodos generales de Preparación de los Compuestos de Fórmula II

Los compuestos de fórmula II se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 11. La adición de un precursor apropiado, por ejemplo un anión de lactona **53**, a la sulfinil amina **11**, proporciona el producto de adición **54**. El tratamiento de **54** con HCl para romper el grupo sulfinilo, seguido por el acoplamiento con N-Boc-N'-metil tiourea con EDCI proporciona el producto imino cíclico **55**. El grupo hidroxilo de **55** se puede convertir a una azida **56** por tratamiento con azida en condiciones Mitsunobu. La reacción de Aza-Wittig de **56** con Bu_3P proporciona la estructura bicíclica **57**, la cual después del tratamiento con TFA proporciona los compuestos de fórmula II donde $\text{R}^2 = \text{H}$ y $\text{R}^5 = \text{Me}$.

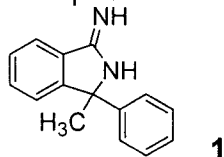
Esquema de reacción 11



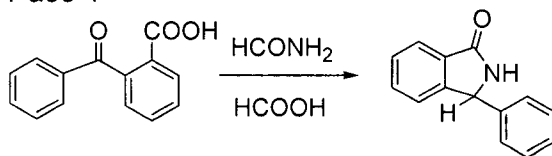
Los siguientes Ejemplos de Preparación están destinados a ilustrar, pero sin limitaciones, el alcance de la invención.

Ejemplos preparativos

Compuesto del Ejemplo 1

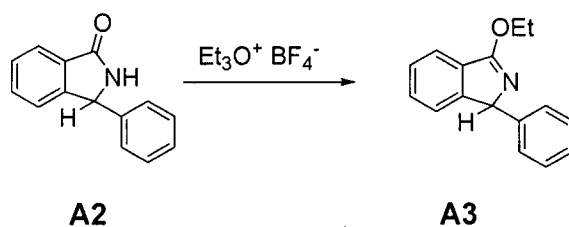


Paso 1



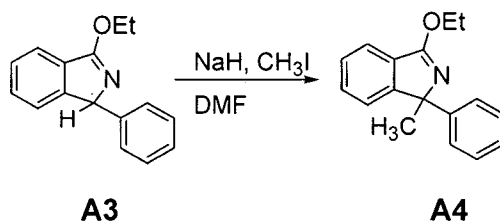
Una mezcla de ácido 2-benzoilbenzoico **A1** (11,3 g, 50 mmol) en ácido fórmico (54 g, 1,2 mol) y formamida (29,7 g, 0,66 mol) se calentó a reflujo durante 22 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con hielo- H_2O y se secó in vacuo para dar el **A2** (10,1 g, 97%). 1H -RMN ($CDCl_3/CD_3OD$): δ =7,77 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 6H), 5,78 (s, 1H). EM m/e 210 ($M+H$) $^+$.

Paso 2



En analogía con el procedimiento publicado (M. Eberle y W.J. Houlihan, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 36, 3167), una suspensión de **A2** (2,09 g, 10,0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (60 ml) se trató con tetrafluoroborato de trietil oxonio 1 M en CH_2Cl_2 (12 ml, 12,0 mmol) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 22 h. la reacción se inactivó con solución saturada de carbonato de sodio (50 ml) y se agitó vigorosamente durante 0,5 h. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3) y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, elución con CH_2Cl_2) para dar el producto **A3** (900 mg, 38%). ^1H -RMN (CDCl_3): δ =7,56 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 8H), 5,66 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 1,45 (m, 3H). EM m/e 238 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

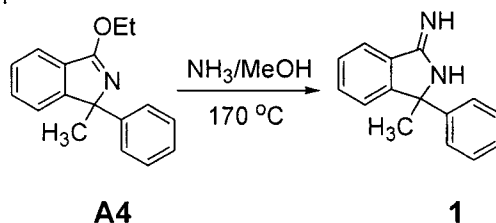
Paso 3



En analogía con el procedimiento publicado (M.K. Eberle et. al, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 894), a un matraz inyectado con N_2 se agregó NaH (60% en aceite mineral, 44 mg, 1,1 mmol) y DMF anhidro (3 ml). Después el matraz se purgó con argón, y se agregó una solución de **A3** (237 mg, 1,0 mmol) en DMF (1,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 5 min. Luego se agregó CH_3I (213 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), luego se inactivó con NH_4Cl saturado. La fase orgánica se

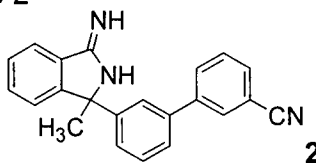
lavó con H₂O y salmuera, luego se secó (MgSO₄) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, elución con hexano) para dar el producto **A4** (220 mg, 88%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ=7,48 (m, 1H), 7,16-7,39 (m, 8H), 4,51 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,45 (m, 3H). EM *m/e* 252 (M+H)⁺.

Paso 4

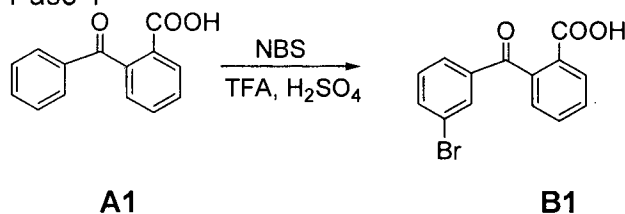


Una solución de **A4** (70 mg, 0,28 mmol) en NH₃/MeOH 7 N (15 ml) se calentó a 170 °C en un reactor de alta presión durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y concentró. La purificación por PTLC (MeOH 10% (NH₃) 2M/CH₂Cl₂, se desarrolla 3 veces) dió el producto **1** (17 mg, 27%). ¹H-RMN (CD₃OD): δ=7,68 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 5H), 7,13-7,22 (m, 3H), 1,77 (s, 3H). LCMS *t_R*=2,63 min *m/e* 223 (M+H)⁺.

Compuesto del Ejemplo 2

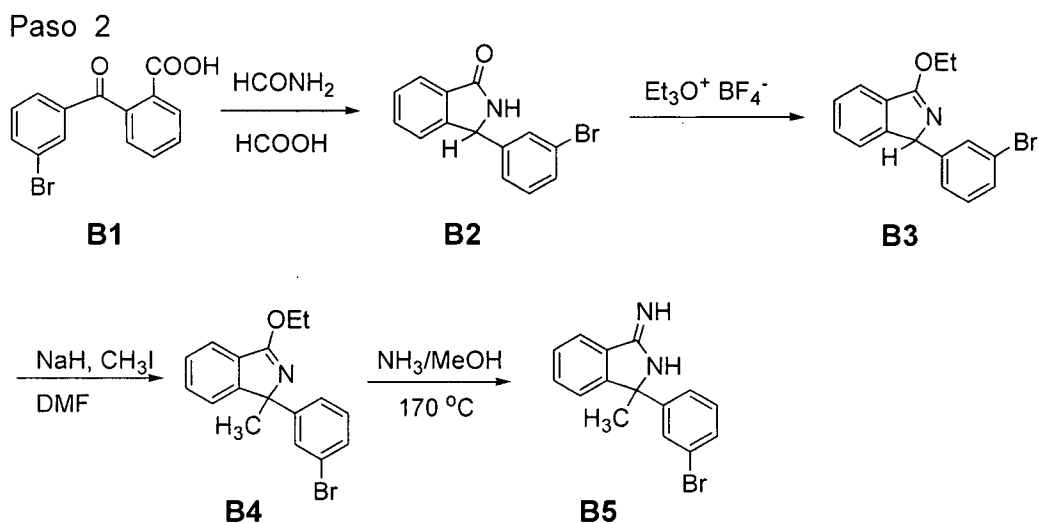


Paso 1

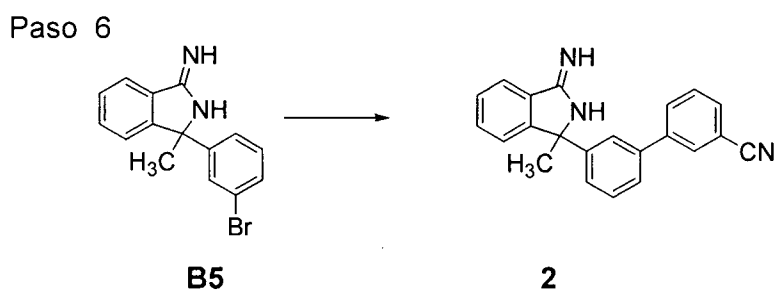


A una solución de ácido 2-benzoilbenzoico **A1** (11,3 g, 50,0 mmol) en TFA (60 ml) se agregó H₂SO₄ concentrado (12 ml). Luego se agregó NBS (13,3 g, 75,0 mmol) a TA durante 10 min. La mezcla se agitó a TA durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en ~100 g de hielo-H₂O, se extrajo con EtOAc (200 ml x5). La fase orgánica se lavó con H₂O (200 mlx3) y salmuera, se secó

(Na₂SO₄) y concentró. Al residuo se agregaron 100 ml de H₂O fría. El producto deseado (13,2 g) se obtuvo por filtración. El LCMS mostró que ~62% del producto deseado **B1**, 12% de productos de dibromo y 23% del material de partida estaban en la mezcla. LCMS t_R =2,93 min m/e 305 (M+H)⁺.



En analogía con la secuencia de reacciones descriptas en el Ejemplo 1, **B1** se convirtió en **B5**. ¹H-RMN (CD₃OD): δ =7,68 (m, 1H), 7,28-7,43 (m, 6H), 7,14 (t, 1H, J = 8Hz), 1,73 (s, 3H). LCMS t_R =2,95 min m/e 303 (M+H)⁺.



Una mezcla de **B5** (30mg, 0,10 mmol), ácido 3-ciano fenilborónico (22 mg, 0,15 mmol), K₂CO₃ (28 mg, 0,20 mmol), y PS-Ph₃P-Pd (0,1 mmol/g, 50mg, 0,005 mmol) en etanol (1 ml) y H₂O (0,1 ml) se desgasificaron con N₂ y luego se calentaron en un reactor de microondas a 110°C durante 20 min. La mezcla se filtró y concentró. El residuo se purificó por PTLC (10% de (NH₃ 2M

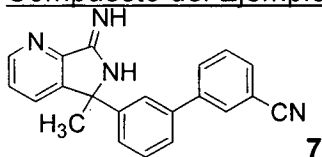
MeOH)/CH₂Cl₂) para dar **2** (23 mg, 71%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ=7,70-7,75(m, 2H), 7,41-7,56 (m, 10H), 1,86 (s, 3H). LCMS t_R=3,14 min *m/e* 324 (M+H)⁺.

Por analogía con los procedimientos del Ejemplo 2, se prepararon los siguientes compuestos:

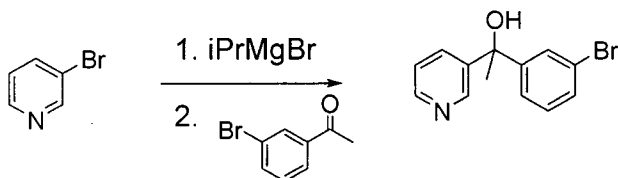
Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Espectro de masas
3		EM <i>m/e</i> 333 (M+H) ⁺
4		EM <i>m/e</i> 329 (M+H) ⁺
5		EM <i>m/e</i> 299 (M+H) ⁺
6		EM <i>m/e</i> 300 (M+H) ⁺

Compuesto del Ejemplo 7



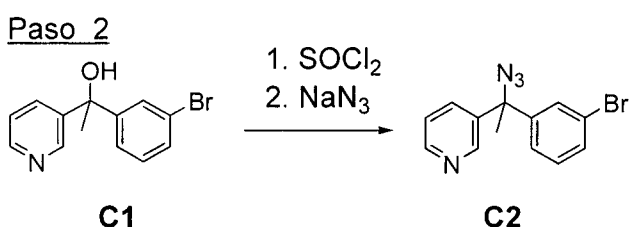
Paso 1



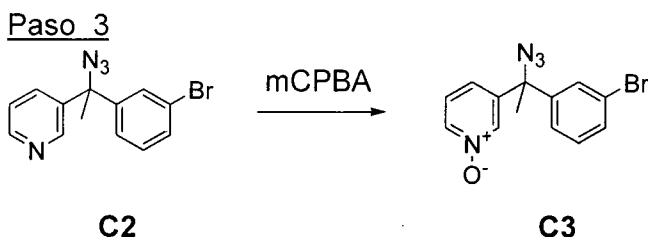
C1

A una solución de 3-bromopiridina (7,9 g, 50 mmol) en THF (50 ml) se agregó cloruro de isopropilmagnesio 2M en THF (22,5 ml , 45 mmol). La mezcla

se agitó durante 2 h y se agregó 3-bromoacetofenona (9,95 g, 50,0 mmol). la mezcla resultante se agitó durante 4 h y se inactivó con NH_4Cl saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secaron con MgSO_4 , y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente 0-70% de EtOAc/Hexanos) para dar el producto **C1** (1,68 g, 13%). EM (M+H):278, 280



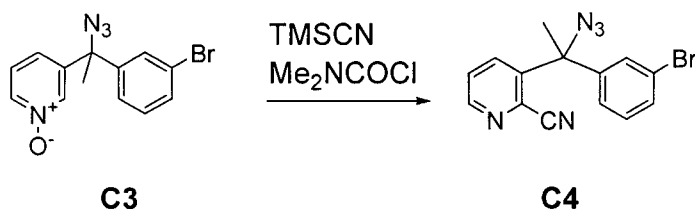
Una mezcla del producto del Paso 1 **C1** (1,26 g, 4,53 mmol) y cloruro de tionilo (0,595 g, 5,00 mmol) en tolueno anhidro (12 ml) se agitó a 80°C durante 45 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DMSO (10 ml). Se agregó azida sódica (0,878 g, 13,5 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y extrajo con EtOAc (2x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO_4 , y concentraron para dar el producto bruto **C2** (1,05 g). EM (M+H):303, 305



Una mezcla del producto **C2** (190 mg, 0,629 mmol) y mCPBA (155 mg, 0,692 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se agitó durante 80 minutos. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y extrajo con NaHCO_3 saturado y salmuera. la fase orgánica se secó con MgSO_4 , concentró y purificó por cromatografía en columna (gradiente

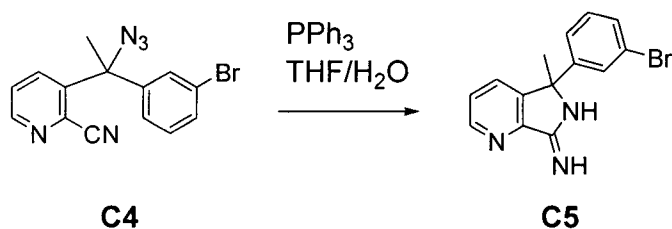
0-2% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar el producto **C3** (210 mg, 100%). EM (M+H):319, 321.

Paso 4



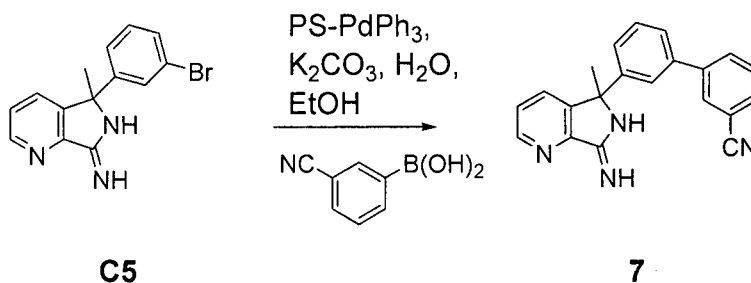
A una solución del producto del Paso 3 **C3** (210 mg, 0,629 mmol) en CH₃CN (5 ml) anhidro se agregó TMSCN (103 mg, 1,04 mmol) y cloruro de dimetil carbamilo (112 mg, 1,04 mmol). la solución se calentó a 80°C en un tubo sellado durante 3,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (60 ml) y lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO₄, concentró, y purificó por cromatografía en columna (gradiente 0-15% de EtOAc/Hexanos) para dar el producto **C4** (40 mg, 19%). EM (M+H):328, 330

Paso 5



A una solución del producto del Paso 4 **C4** (40 mg, 0,12 mmol) en THF (2,5 ml) y agua (75 µl) se agregó trifenilfosfina (54 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h y se agregó trimetil fosfina 1M (0,4 ml). La mezcla se agitó durante 16 h y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (10% de NH₃/MeOH 2M en CH₂Cl₂) para dar el producto **C5** (27 mg, 74%). EM (M+H):302, 304.

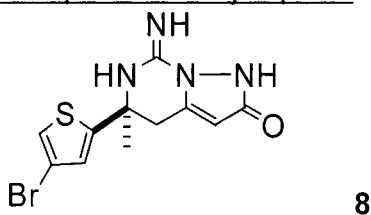
Paso 6



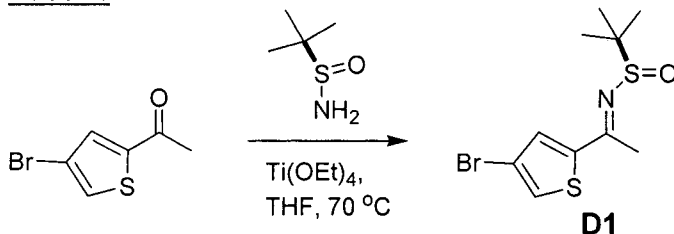
Una mezcla del producto del Paso 5 **C5** (13 mg, 0,043 mmol), ácido 3-ciano fenilborónico (9,5 mg, 0,065 mmol), carbonato de potasio (12 mg, 0,086 mmol), y PS -PPh₃-Pd (22 mg, 0,0022 mmol) en agua (0,1 ml) y EtOH (1 ml) se calentaron a 110°C en un reactor a microondas durante 30 minutos. La mezcla se filtró, concentró y purificó por TLC preparativa (10% de NH₃/MeOH 2M en CH₂Cl₂) para dar el producto **7** (10 mg, 72%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,59 (m, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 1,90 (s, 3H).

LCMS TA=2,64 min, M+H=325

Compuesto del Ejemplo 8



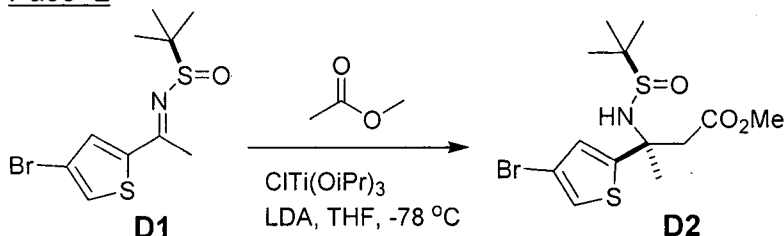
Paso 1



A una solución de (R)-(+)-2-metil -2-propane sulfonamida (5,0 g, 41 mmol, 1 eq) y 1-(4-bromo-2-tienil)etan-1-ona (9,3 g, 45 mmol, 1,1eq) en THF anhidro (70 ml) a temperatura ambiente se agregó Ti(OEt)₄ (17,3 ml , 82,6 mmol, 2 eq). La mezcla se calentó a 70 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura

ambiente, la mezcla se vertió en 70 ml de salmuera con agitación vigorosa. la suspensión resultante se filtró a través de un lecho de celite y el sólido se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). El filtrado se lavó con salmuera (100 ml), se secó con (Na_2SO_4), y concentró in vacuo. El residuo se cromatografió en gel de sílice por elución con hexano/EtOAc (5:1) para dar 10,1 g (80%) de **D1** como un sólido amarillo. $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,39 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,3 (s, 9H). EM (ESI): $\text{MH}^+ = 309,7$. HPLC $t_R = 7,1$ min.

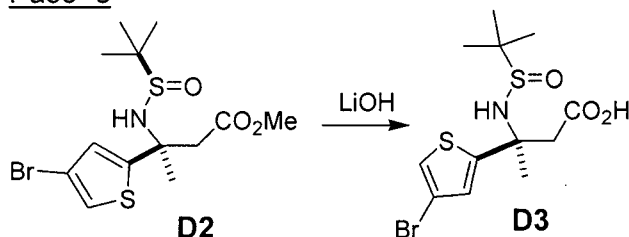
Paso 2



A una solución de acetato de metilo (5,15 ml, 64,8 mmol, 2 eq) en THF (5 ml), se agregó gota a gota LDA (2M en heptano/THF, 34 ml, 68 mmol, 2,1 eq) por medio de una jeringa a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 30 min, se agregó gota a gota una solución de CITi(Oi-Pr)_3 (32,5 ml, 136 mmol, 4,2 eq) en THF (90 ml) para formar una solución de enolato coloreada de naranja. Después de agitar durante otros 30 min, se agregó gota a gota una solución de **D1** (10,0 g, 32,4 mmol, 1 eq) en THF (20 ml) por medio de una jeringa. La mezcla se agitó a -78°C durante 3 h y TLC mostró que no se dejó material de partida. Se agregó una solución acuosa de NH_4Cl saturado (10 eq) y la suspensión se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H_2O (100 ml) y agitó durante 10 min. La mezcla luego se repartió entre H_2O (100 ml) y EtOAc (150 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y concentraron para dar un aceite marrón. La cromatografía el gel de sílice empleando 50% de EtOAc/hexanos como eluyente produjo 7,82 g (63%) de **D2** como un sólido amarillo. $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,14 (s, 1H), 6,79 (s, 1H),

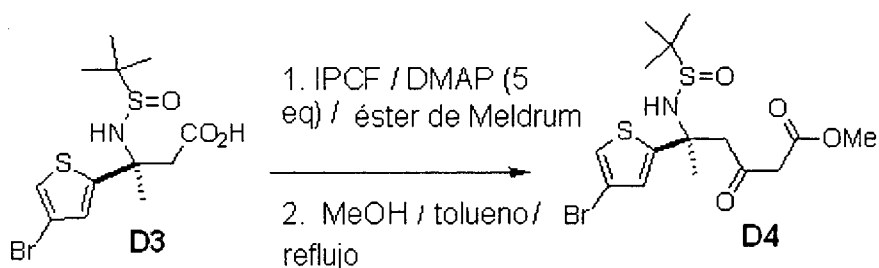
5,8 (br s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 1,79 (m, 3H), 1,3 (s, 9H). EM (ESI): MH^+ = 383,7. HPLC t_R = 7,05 min.

Paso 3



A una solución de **D2** (2,6 g, 6,8 mmol) en 5ml de MeOH/H₂O (3:2 v/v) se agregó LiOH (0,49 g, 20 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en 15% de MeOH/CH₂Cl₂ (20 ml) y se filtró a través de una columna de sílice corta. Se recogió el eluyente y se concentró para dar 2,2 g (88%) de **D3** como un sólido blancuzco. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,05 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,81 (m, 2H), 1,66 (br. s, 3H), 1,20 (m, 9H). EM (ESI): MH^+ = 369,7. HPLC t_R = 6,2 min.

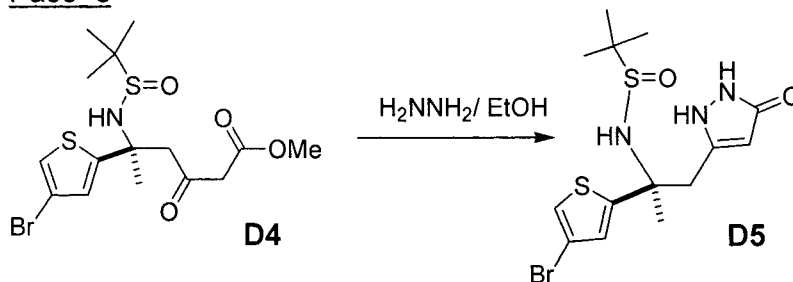
Paso 4



A una solución de cloroformiato de isoprenilo (0,62 ml, 3,5 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) anhidro se agregó gota a gota una solución de **D3** (1,0 g, 2,7 mmol, 1 eq), DMAP (1,66 g, 15,6 mmol, 5 eq), y ácido de Meldrum (0,47 g, 3,2 mmol, 1,2 eq) en CH₂Cl₂ (9 ml) a -5 °C. Después de la agitación a -5 °C durante 2

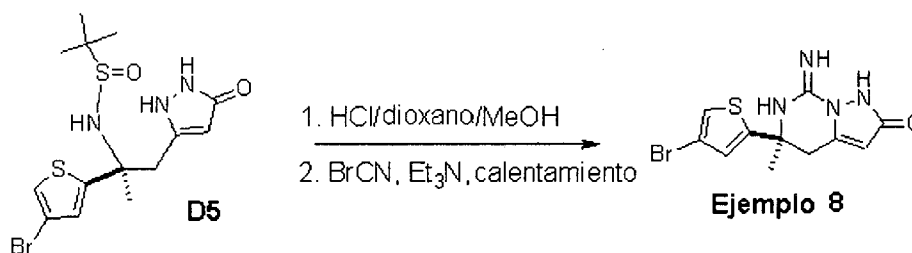
h, la mezcla resultante se lavó con KHSO_4 5 %, agua, salmuera, se secó (MgSO_4), y concentró in vacuo para dar 1,45 g de un aceite amarillo. El aceite se disolvió en 20 ml de tolueno y 5 ml de MeOH y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna empleando 1:2 de EtOAc/hexano como eluyente para dar 1,31 g (88%) de **D4** como un aceite amarillo. $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,06 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,49-3,32 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,24 (s, 9H). EM (ESI): $\text{MH}^+ = 425,7$. HPLC $t_R = 6,9$ min.

Paso 5



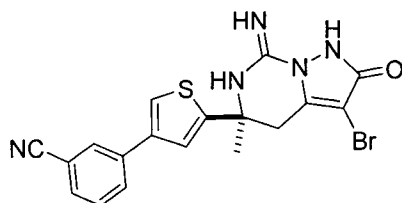
A una solución de **D4** (0,093 g, 0,22 mmol, 1 eq) en etanol (0,5 ml) se agregó hidracina (0,02 ml, 0,44 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. El solvente se evaporó para dar 0,090 g (99%) de **D5** como un aceite amarillo. $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,01 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,6 (br s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,24 (br s, 1H), 3,26-3,18 (m, 2H), 2,81 (br s, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,29 (br s, 9H). EM (ESI): $\text{MH}^+ = 407,7$. HPLC $t_R = 5,5$ min.

Paso 6



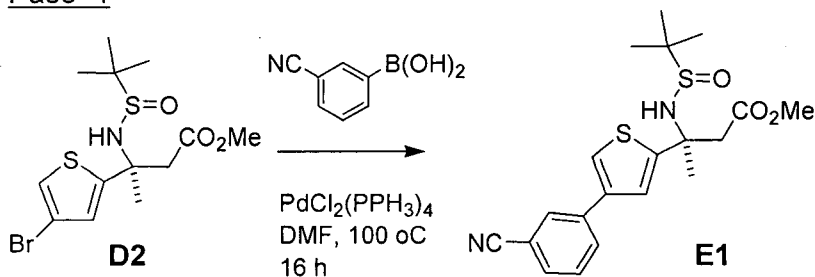
A una solución de **D5** (0,90 g, 0,22 mmol, 1 eq) en MeOH (2,5 ml) a 0 °C se agregó HCl 4 N en dioxano (3,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó y el residuo disolvió en 1,2 ml de MeOH. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla se concentró a presión reducida para dar 0,098 g (100 %) de la sal de HCl (S)-3-(2-amino-2-(4-bromotiofen-2-il) propil)-1, 2-dihidropirazol-5-ona con un sólido amarillo. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,70-3,6 (m, 2H), 3,4 (br s, 2H), 2,05 (br s, 1H), 2,00 (br s, 1H), 1,76 (s, 3H). EM (ESI): $\text{MH}^+ = 303,8$. HPLC $t_R = 1,5$ min. Una solución de la sal de HCl de (S)-3-(2-amino-2-(4-bromotiofen-2-il)propil)-1,2-dihidropirazol-5-ona (0,044 g, 0,15 mmol) en EtOH (3 ml) se trató con BrCN (0,022 g, 0,20 mmol, 1,4 eq) a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para dar 0,030 g (53%) del **Ejemplo 8** como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,70-3,6 (m, 2H), 3,4 (br s, 2H), 2,05 (br s, 1H), 2,00 (br s, 1H), 1,76 (s, 3H)d. EM (ESI): $\text{MH}^+ + 1 = 329,8$. HPLC $t_R = 1,2$ min.

Compuesto del Ejemplo 9



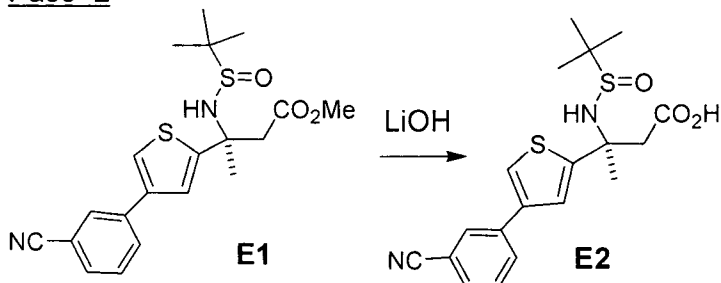
Ejemplo 9

Paso 1

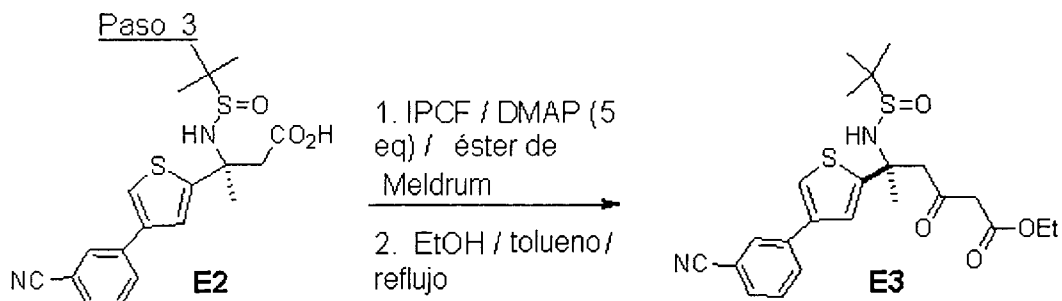


Una mezcla de **D2** (500 mg, 1,3 mmol), ácido 3-ciano fenilborónico (385 mg, 2,6 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (92 mg, 0,13 mmol) y carbonato de potasio (7,8 mmol, 1,1 g) en 25 ml de N,N-dimetil formamida se calentó a 100 °C bajo argón durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna (hexanos/EtOAc 1:3) para proporcionar 307 mg (58%) de **E1** como un sólido marrón. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,78 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,82(s, NH), 3,63(s, 3H), 3,12(s, 2H), 1,85(s, 3H), 1,32(s, 9H). EM (ESI): MH⁺= 405,4. HPLC t_R = 7,3 min

Paso 2

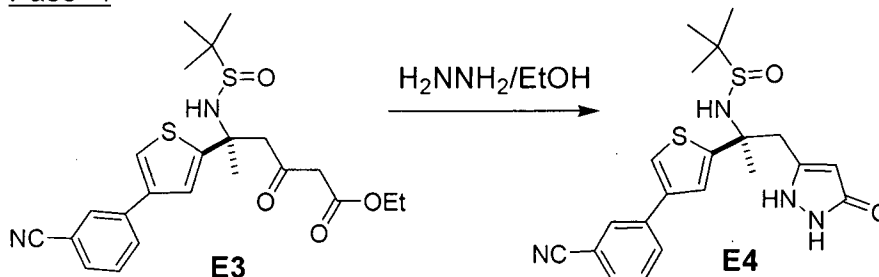


Siguiendo un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 8, la hidrólisis de **E1** proporcionó **E2** como un sólido blanco. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,94 (br s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54-7,37 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 2,81 (m, 2H), 1,83 (br. s, 3H), 1,21 (m, 9H). EM (ESI): MH⁺ = 390,7. HPLC t_R = 6,6 min.



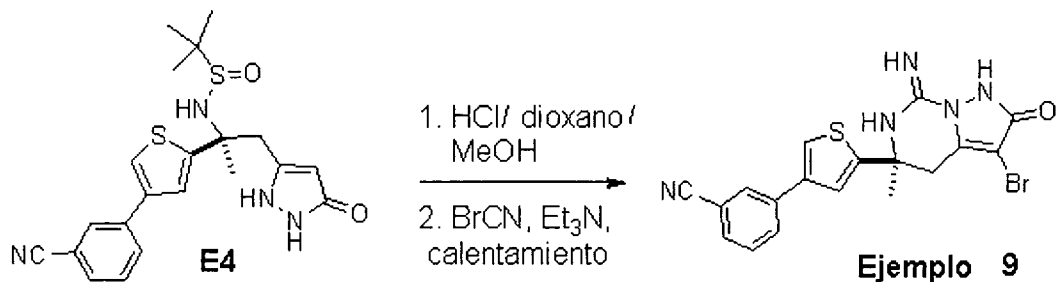
Siguiendo un procedimiento similar al que se describe en el Ejemplo 8, **E3** (0,61 g, rendimiento 55%) se obtuvo a partir de **E2** como un aceite amarillo. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,81 (br s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,54-7,37 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,63-3,32 (m, 4H), 1,77 (br. s, 3H), 1,25-1,20 (m, 12H). EM (ESI): $\text{MH}^+ = 460,7$. HPLC $t_R = 7,2$ min.

Paso 4



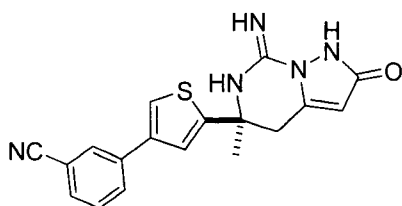
Una mezcla de **E3** (0,14 g, 0,30 mmol) e hidracina (0,014 ml, 0,45 mmol, 1,5 eq) en EtOH (1 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h. El solvente se evaporó para dar 0,12 g (90%) de **E4** como un aceite amarillo. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,80 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,17 (br s, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,32-3,28 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,29 (br s, 9H). EM (ESI): $\text{MH}^+ = 429,4$.

Paso 5

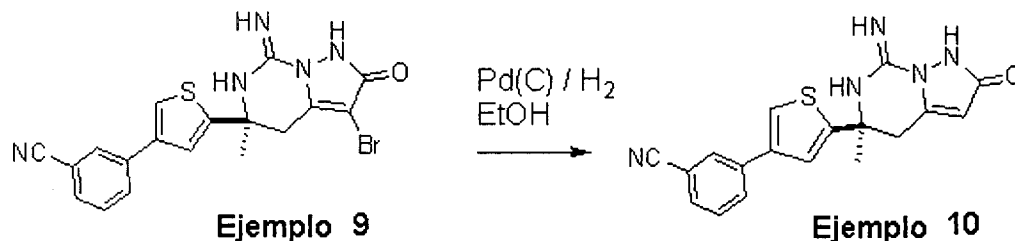


A una solución de **E4** (0,018 g, 0,56 mmol, 1 eq) en MeOH (2,0 ml) a 0 °C se agregó HCl 4N en dioxano (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en 1,2 ml de MeOH. Después de la agitación durante 15 min, la mezcla se concentró a presión reducida para dar 0,020 g (100 %) de la sal de HCl (3-(5-((S)-2-amino-1-(5-oxo-2, 5-dihidro-1H-pirazol-3-il) propan-2-il) tiofen-3-il) benzonitrilo como un sólido amarillo. La sal de HCl de (S)-3-(2-amino-2-(4-bromotiofen-2-il)propil)-1,2-dihidropirazol-5-ona (0,018 g, 0,056 mmol) disuelto en EtOH (2 ml) se trató con BrCN (0,009 g, 0,08 mmol) a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente evaporó y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para dar el 0,003 g (53%) del **Ejemplo 9** como un sólido blanco. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 12,09 (br s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,61-7,44 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,22 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,76 (s, 3H). EM (ESI): MH⁺= 429,9. HPLC t_R = 5,5 min.

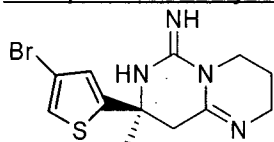
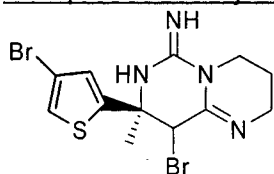
Compuesto del Ejemplo 10

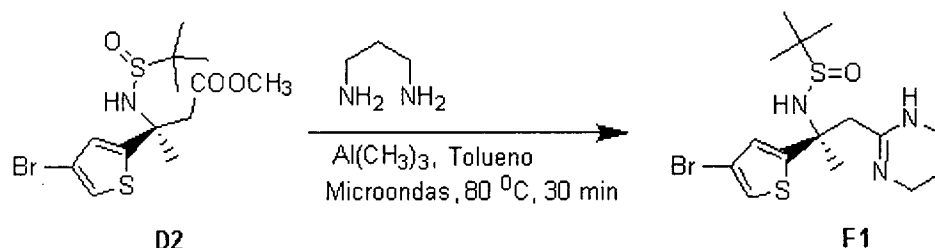


Ejemplo 10

Paso 1

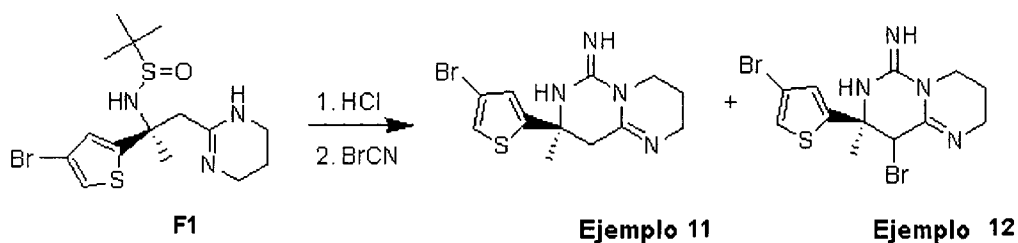
Una mezcla del **Ejemplo 9** (0,020 g, 0,047 mmol) y Pd© (25 mg) en EtOH (5 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente con un balón de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celte y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para dar 0,0030 g (18 %) **Ejemplo 10** como un sólido blanco. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,98 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64-7,53 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,8-3,34 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,24-3,22 (m, 1H), 1,90 (s, 3H). EM (ESI): $\text{MH}^+ = 350,0$. HPLC $t_R = 5,2$ min.

Compuesto del Ejemplo 11**Ejemplo 11**Compuesto del Ejemplo 12**Ejemplo 12**Paso 1



A una solución de 1,3-diaminopropano (116 mg, 1,6 mmol, 2 eq) en 5 ml de tolueno en baño a -5°C se agregó gota a gota $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (2M en tolueno, 0,75 ml, 1,5 mmol, 1,9 eq). La mezcla se agitó a -5°C durante 5 min seguido por la adición lenta de una solución de **D2** (300 mg, 0,79 mmol, 1 eq) en 2 ml de tolueno. Se retiró el baño frío y la mezcla se agitó primero a TA durante 5 min seguido por calentamiento en un reactor de microondas a 90°C durante 10 min. La mezcla se enfrió a TA, se inactivó con agua (5 ml), y diluyó con EtOAc (20 ml). El sólido se filtró y el filtrado se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó (Na_2SO_4), y concentró para dar el **F1** como una goma amarillenta. EM (ESI): $\text{MH}^+ = 406,3$. HPLC $t_R = 5,2$ min. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,65(s, NH), 7,09, (1H), 6,89 (s, 1H), 6,67(s, NH), 2,65-2,90 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,30 (m, 11 H).

Paso 2

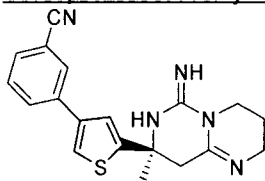


A una solución de **F1 bruto** (~79 mmol) en 10 ml of MeOH se agregó 1 ml of 4M HCl/dioxane. Después de agitar a TA for 3 h, la mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se purificó en HPLC preparativa en fase reversa. El

producto purificado se disolvió en 3 de Na_2CO_3 sat y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase combinada orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró para dar 182 mg (76%) de (S)-2-(4-bromotiofen-2-il)-1-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)propan-2-amina como un sólido blanco. EM (ESI): $\text{MH}^+ = 302,2$. HPLC $t_R = 1,1$ min.

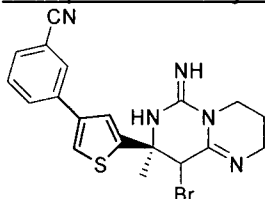
A una solución de (S)-2-(4-bromotiofen-2-il)-1-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)propan-2-amina (35 mg, 0,12 mmol) en 4 ml de EtOH/ CH_2Cl_2 (3:1, v/v) bajo argón se agregó BrCN (18 mg, 0,17 mmol, 1,4 eq). Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se concentró y el producto bruto se purificó en HPLC preparativa en fase reversa para dar 1,5 mg (4%) del **Ejemplo 11** como un sólido blanco. EM (ESI): $\text{MH}^+ = 327,1$. HPLC $t_R = 4,4$ min. Además, se obtuvieron 15 mg del **Ejemplo 12** como un sólido blanco. EM (ESI): $\text{MH}^+ = 407,2$. HPLC $t_R = 4,8$ min. $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,22(s, 1H), 6,96(s, 1H), 5,58(s, 1H), 3,83(m, 2H), 3,57(m, 2H), 2,08(m, 2H), 1,92(s, 3H).

Compuesto del Ejemplo 13



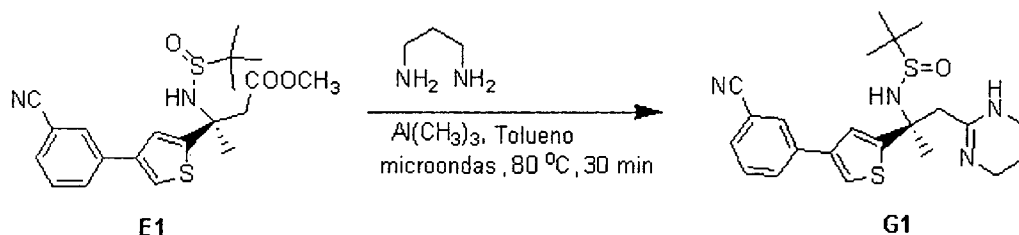
Ejemplo 13

Compuesto del Ejemplo 14



Ejemplo 14

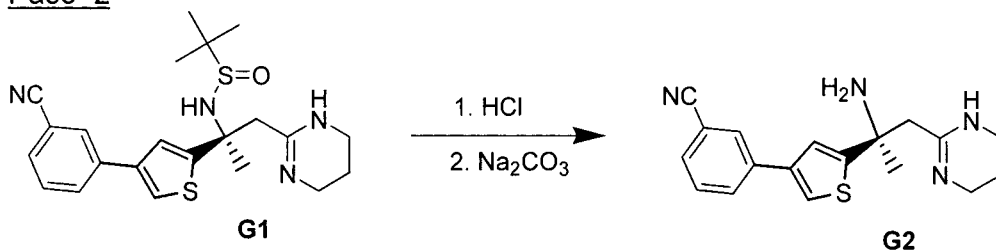
Paso 1



220

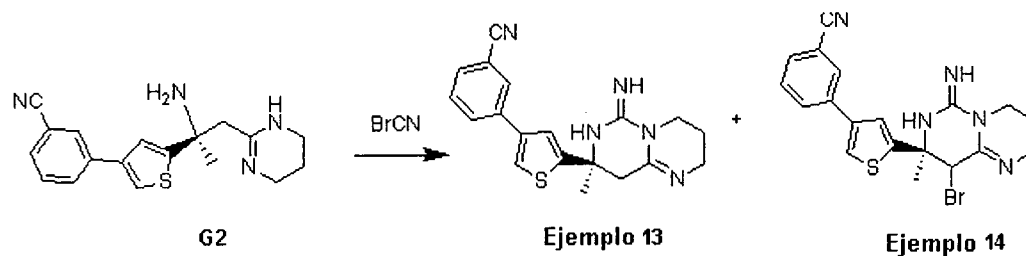
A una solución de 1,3-diaminopropano (37 mg, 0,50 mmol) en 4 ml de tolueno seco bajo argón a -5°C se agregó lentamente trimetil aluminio (2M en tolueno, 0,25 ml, 0,50 mmol) en 5 min. La mezcla se agitó a -5°C durante 5 min y se agregó lentamente una solución de **E1** en 2 ml de tolueno en 5 min. Se retiró el baño y la mezcla se agitó durante 5 min y luego se trató con microondas a 80°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con 1 ml de agua. Se agregaron 50 ml de acetato de etilo y la mezcla se filtró. El filtrado se lavó dos veces con salmuera y se secó (Na_2SO_4). El solvente se retiró y el residuo se disolvió con diclorometano a través de una bolsa de sílice que empela 15% metanol in diclorometano para producir 90,5 mg (42%) **G1** como un sólido amarillo. EM (ESI): $\text{MH}^+ = 429,5$. HPLC $t_R = 5,1$ min.

Paso 2



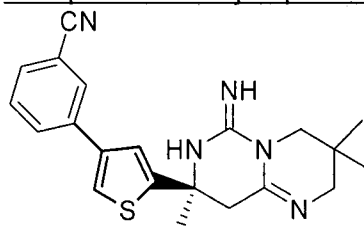
A una solución de **G1** (90 mg, 0,21 mmol) en 5 ml de metanol se agregó 1 ml de HCl 2M en dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se resuspendió en 5 ml de carbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y secaron (Na_2SO_4). El solvente se retiró y se obtuvieron 66 mg (97%) de **G2** como un sólido viscoso. EM (ESI): $\text{MH}^+ = 325,0$, HPLC $t_R = 4,1$ min.

Paso 3



A una solución de **G2** (60 mg, 0,18 mmol) en 2 ml de diclorometano se agregó bromuro de cianógeno (23,5 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y el el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 10,5 mg (17%) del **Ejemplo 13** como un sólido blanco. EM (ESI): $MH^+ = 350,1$, HPLC $t_R = 5,1$ min. la purificación por HPLC también produjo 11 mg (14%) del **Ejemplo 14** como un sólido blanco. EM (ESI): $MH^+ = 428,0$, HPLC $t_R = 5,3$ min.

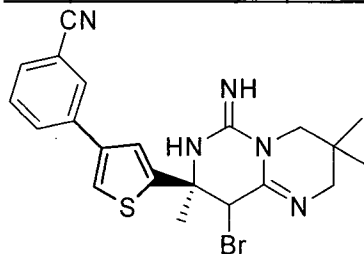
Compuesto del Ejemplo 15



Ejemplo 15

El **Ejemplo 15** se preparó siguiendo un procedimiento descrito para el ejemplo 13. EM (ESI): $MH^+ = 378,1$. HPLC $t_R = 4,8$ min.

Compuesto del Ejemplo 16

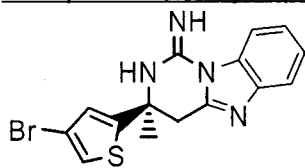


Ejemplo 16

El **Ejemplo 16** se preparó siguiendo un procedimiento descrito para el ejemplo 14. EM (ESI): $MH^+ = 456,0$. HPLC $t_R = 5,6$ min. $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 300

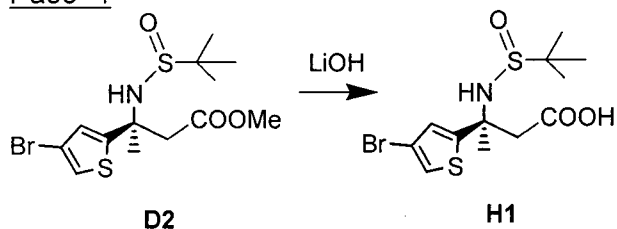
MHz): $\square$ 7,5-8,0(m, 6H), 5,48(s, 1H), 3,2-3,5(m, 4H), 1,9 (s, 3H), 0,97(s, 3H), 0,46 (s, 3H).

Compuesto del Ejemplo 17



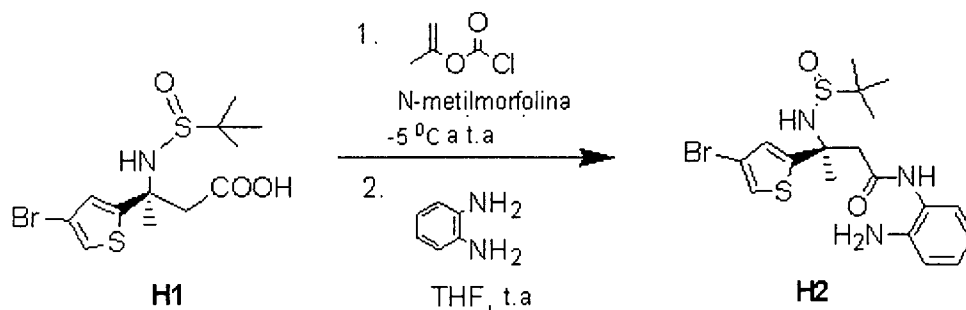
Ejemplo 17

Paso 1



A una solución de **D2** (400 mg, 1,0 mmol) en 10 ml de MeOH se agregó una solución de LiOH (100 mg, 4,1 mmol, 4,1 eq) en 3 ml de agua. Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se concentró. El residuo se purificó por medio de una columna de gel de sílice corto (15% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 400 mg (100%) de **H1** como un sólido blanco.

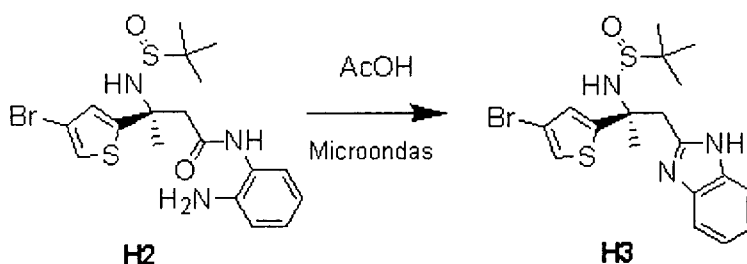
Paso 2



A una solución de **H1** (200 mg, 0,52 mmol) en 10 ml de THF a -5 °C se agregó N-metil morfolina (58 mg, 0,57 mmol, 1,1 eq) seguido por la adición lenta

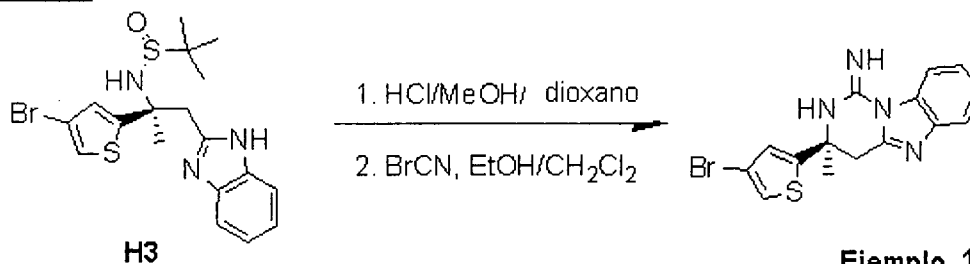
de una solución de cloroformato de isopropenilo (70 mg, 0,58 mmol, 1,1 eq) en 2 ml de THF durante 5 min. Finalmente, se agregó una solución de 1,2-diaminobenceno (114 mg, 1,1 mmol, 2 eq) en 1 ml de THF. La mezcla se agitó a -5 a 0 °C durante 1 h y luego a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se redisolvió en EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO₃ y salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), y concentró. La cromatografía en columna en gel de sílice (5% de MeOH/EtOAc) produjo 106 mg (44%) de **H2** como un sólido amarillo viscoso. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 7,20-6,65 (m, 6H), 5,86 (s, 1H), 3,08 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,27 (s, 9H). EM (ESI): MH⁺ = 458,4. HPLC t_R = 6,1 min.

Paso 3



Una solución de **H2** (98 mg, 0,21 mmol) en 4 ml de AcOH se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 10 min. La mezcla se concentró para dar 90 mg (100%) **H3** como un sólido amarillo viscoso. EM (ESI): MH⁺ = 440,2. HPLC t_R = 6,3 min

Paso 4

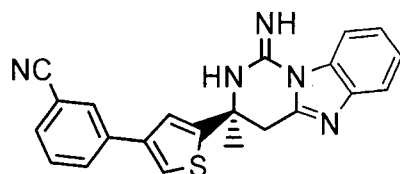


Ejemplo 17

H3 bruto (~0,21 mmol) se trató con HCl/dioxano (4N, 2 ml) en 10 ml de MeOH a TA durante 3 h. Después de la evaporación del solvente, el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y 10% de NaHCO₃ (10 ml). la fase orgánica se separó y se extrajo la fase acuosa otra vez con EtOAc (50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó (Na₂SO₄), y concentró para dar 80 mg (100%) de (S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromotiofen-2-il)propan-2-amina como un sólido marrón claro. EM (ESI): MH⁺ = 336,1 HPLC t_R = 4,1 min.

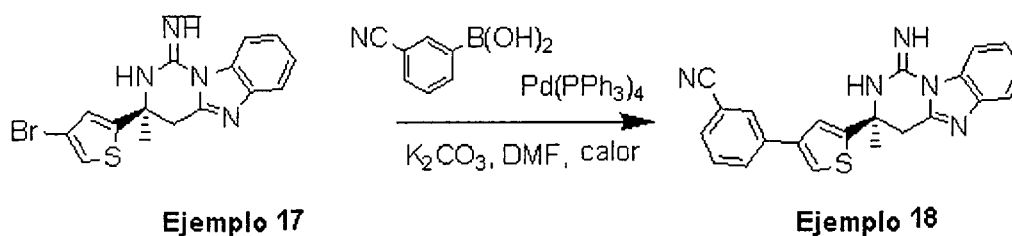
A una solución de (S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-(4-bromotiofen-2-il)propan-2-amina (80 mg, 0,21 mmol) en 8 ml de EtOH/CH₂Cl₂ (3:1 v/v) se agregó BrCN (38 mg, 0,36 mmol, 1,5 eq). Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se concentró y el residuo se purificó en HPLC preparativa en fase reversa para dar 31 mg (41%) del **Ejemplo 17** como un sólido blanco. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,78 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,87 (d, J = 17 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 17 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H). EM (ESI): MH⁺ = 361,3. HPLC t_R = 4,7 min.

Compuesto del Ejemplo 18



Ejemplo 18

Paso 1

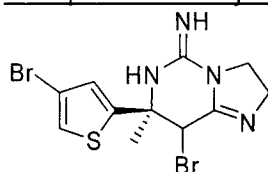


Ejemplo 17

Ejemplo 18

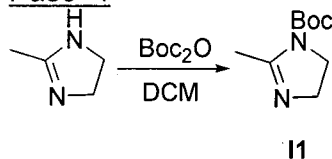
Una mezcla del **Ejemplo 17** (14 mg, 0,039 mmol), ácido 3-ciano fenilborónico (17 mg, 0,12 mmol, 3 eq), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5 mg, 0,004 mmol, 0,1 eq), y carbonato de potasio (1M en H₂O, 0,5 ml, 0,5 mmol, 13 eq) en 1 ml de DMF se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 15 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó en HPLC preparativa en fase reversa para dar 13 mg (87%) del **Ejemplo 18** como un sólido blanco. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,85-7,30 (m, 10 H), 4,15 (d, J = 17 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 17 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H). EM (ESI): MH⁺ = 384,1. HPLC t_R = 5,4 min.

Compuesto del Ejemplo 19



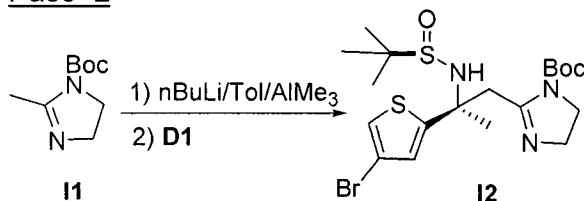
Ejemplo 19

Paso 1



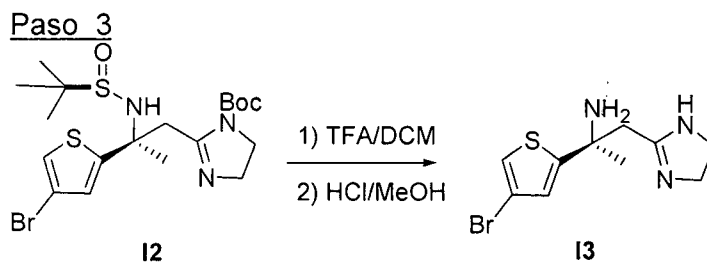
A una solución de 2-metil-2-imidazol (5 g, 59 mmol, 1,0 eq) en 60 ml de diclorometano a 0 °C se agregó (Boc)₂O (13,6 g, 1,05 eq) porción a porción durante 5 min. La mezcla se agitó a TA durante 4 h, y TLC mostró que no quedó material de partida. El contenido luego se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y concentró para dar 9,5 g (87%) de **I1** como un sólido ligeramente amarillo. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3,75 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

Paso 2



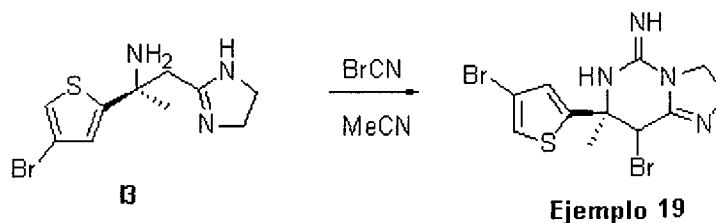
A una solución de **I1** (2,54 g, 13,8 mmol, 2,0 eq) en 23 ml de tolueno a -78°C se agregó gota a gota nBuLi (1,6M, 9,5 ml, 2,2 eq) y la mezcla se agitó a -

78°C durante 10 min (solución A). Mientras tanto, a una solución de **D1** (2,13 g, 6,9 mmol, 1,0 eq) en 8 ml de tolueno a -78°C se agregó lentamente trimetil aluminio (2M en tolueno, 4,0 ml, 8,0 mmol, 1,2 eq) y la mezcla se agitó durante 5 min a -78 °C (solución B). la solución B se canuló lentamente a la solución A durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 3 h, seguida por calentamiento lento a 0 °C. Se agregó gota a gota una solución saturada acuosa de Na₂SO₄ hasta que no se desarrolló gas después de la adición. Luego se agregó un polvo seco de MgSO₄ y la mezcla se agitó durante 10 min antes de filtrarse y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó en cromatografía en gel de sílice (1:1 EtOAc/hexano) para dar 2,1 g (62%) de **I2** como un aceite marrón. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ,05 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,55 (d, J = 24 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 24 Hz, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,30 (s, 9H). EM (ESI): MH⁺ = 491,8. HPLC t_R = 6,2 min.



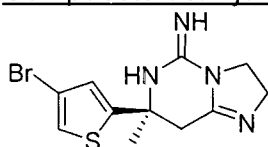
Una mezcla de **I2** (600 mg, 1,2 mmol) con 4 ml de 1:2 (v/v) TFA/CH₂Cl₂ se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se redisolvió en 6 ml de HCl 1,5 M /MeOH. Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se concentró a 230 mg (65%) de **I3** como un sólido marrón. EM (ESI): MH⁺ = 288,2.

Paso 4

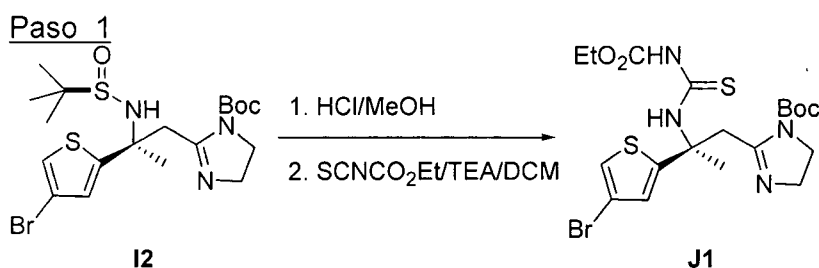


A una solución de **13** (230 mg, 0,80 mmol) en 6 ml de acetonitrilo a 0 °C se agregó gota a gota bromuro de cianógeno (2 ml, 5 M en acetonitrilo, 12 eq). Después de agitar a TA durante 2 h, la mezcla se concentró y el residuo se cromatografió en gel de sílice (5% de MeOH/ CH₂Cl₂) para dar 160 mg (40%) del **Ejemplo 19** como un sólido amarillento. ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz, una mezcla de ~1:1 diastereómeros): δ 7,10 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,0–3,6 (m, 8H), 1,75 (s, 3H), 1,55 (s, 3H). EM (ESI): MH⁺ = 390,9. HPLC t_R = 4,6 min.

Compuesto del Ejemplo 20



Ejemplo 20

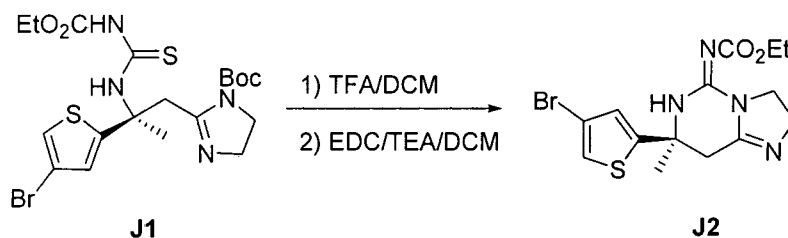


Una mezcla de 1,24 g (2,5 mmol) **12** con 8 ml de HCl 1,5M /MeOH se agitó a TA durante 16 h. El solvente se evaporó y el residuo se concentró para dar 0,90g (92%) de 2-(2-amino-2-(4-bromotiofen-2-il)propil)-4,5-dihidroimidazol-1-carboxilato de (S)-ter-butilo como un sólido marrón. MH⁺ = 387,8. HPLC t_R = 5,3 min.

A una solución de 2-(2-amino-2-(4-bromotiofen-2-il)propil)-4,5-dihidroimidazole-1-carboxilato de (S)-tert-butilo (~2,5 mmol) en 16 ml de diclorometano se agregó Et₃N (0,65 g, 6,4 mmol, 2,5 eq), seguido por isotiocianaformato de etilo (0,40 g, 3,0 mmol, 1,2 eq). Después de agitar a TA durante 16 h, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó con Na₂SO₄, y

concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice (1:1 EtOAc/hexano) para dar 600 mg (50%) de **J1** como un sólido marrón. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,65 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,8 (m, 4H), 3,65 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3,50 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,30 (s, 9H). EM (ESI): $\text{MH}^+ = 518,7$. HPLC $t_R = 6,4$ min.

Paso 2

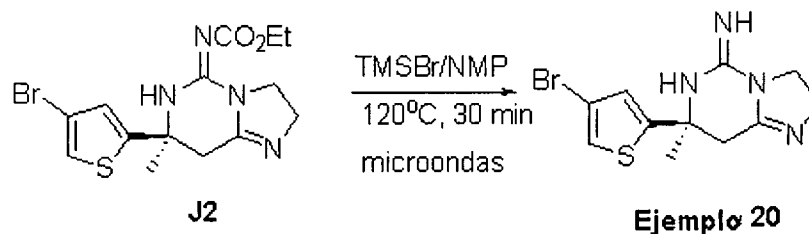


Una mezcla de **J1** (600 mg, 1,1 mmol) con 10 ml de 1:2 (v/v) de TFA/ CH_2Cl_2 se agitó a TA durante 16 h. El solvente se evaporó para dar 420 mg (87%) de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)propan-2-ilcarbamoilcarbamato de (S)-etilo como un sólido marrón $\text{MH}^+ = 392,2$. HPLC $t_R = 5,4$ min.

A una solución de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)propan-2-ilcarbamoilcarbamato de (S)-etilo (~1,1 mmol) en 14 ml de diclorometano se agregó diisopropiletil amina (0,59 g, 4,5 mmol, 4 eq), seguido por clorhidrato de 1-[3-(dimetil amino)propil]-3-etil carbodiimida (0,47 g, 2,5 mmol, 2,2 eq). Después de agitar a TA durante 3 días, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y concentró. El material bruto se cromatografió en gel de sílice (5% MeOH/ CH_2Cl_2) para dar 300 mg (77%) de **J2** como un sólido ámbar. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,72 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,16

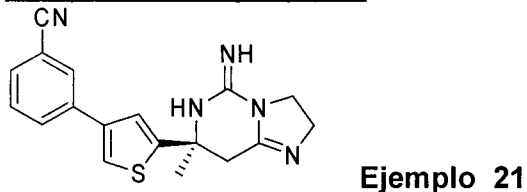
(q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,9 (m, 4H), 3,20 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3,50 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,32 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). $MH^+ = 385,0$. HPLC $t_R = 5,3$ min.

Paso 3



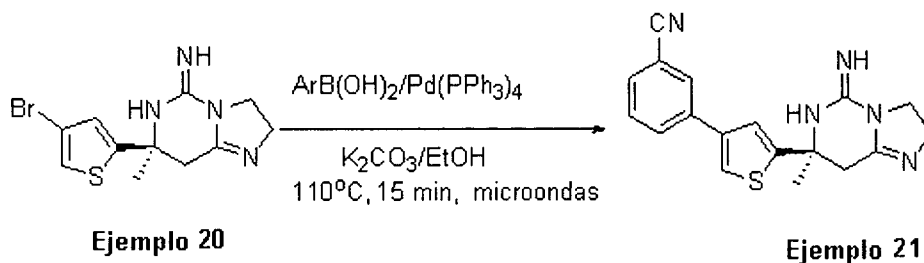
A una solución de **J2** (76 mg, 0,20 mmol, 1 eq) en 2 ml de 1-metil -2-pirrolidinona se agregó bromotrimetil silano. La mezcla se calentó a 120 °C en un reactor de microondas durante 30 min. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50ml), se inactivó con $NaHCO_3$ saturada acuosa, y luego se lavó con agua, salmuera, se secó con Na_2SO_4 y concentró. El material bruto se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar 22 mg (62%) del **Ejemplo 20** como un aceite incoloro. 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 7,43 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,45 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3,28 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 1,80 (s, 3H). $MH^+ = 313,0$. HPLC $t_R = 4,3$ min.

Compuesto del Ejemplo 21



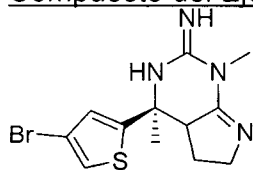
Paso 1

230



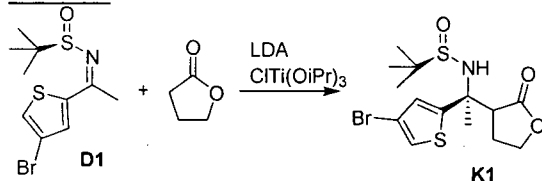
Una mezcla del **Ejemplo 20** (16 mg, 0,05 mmol), ácido 3-ciano fenilborónico (16 mg, 0,11 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (8 mg, 0,007 mmol), y K_3CO_3 (0,5 ml, 1M solución acuosa, 0,5 mmol, 10 eq) en 1,5 ml de EtOH se calentó a 110°C en un reactor de microondas durante 15 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar 7 mg (42%) del **Ejemplo 21** como un sólido blanco. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,55 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3,30 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3,2 (m, 2H), 1,90 (s, 3H). $\text{MH}^+ + 18 = 354,3$. HPLC $t_R = 4,6$ min.

Compuesto del Ejemplo 22



Ejemplo 22

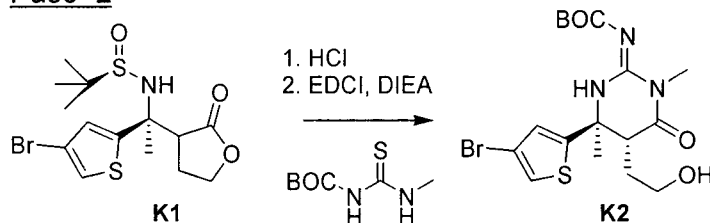
Paso 1



A una solución de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (5,0 ml, 35,6 mmol) en THF (160 ml) enfriada a 0°C se agregó BuLi. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y luego se enfrió a -78°C . Se agregó lentamente γ -butirolactona (2,5 ml, 32,5 mmol) como

una solución en THF (35 ml), y la solución resultante se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos. A esta solución se agregó $\text{CITi}(\text{O}i\text{Pr})_3$ (14 ml, 58,5 mmol) y con agitación continua durante 25 minutos adicionales. Se agregó lentamente una solución de **D1** (5,0 g, 16,3 mmol) en THF (30 ml) y la solución resultante se calentó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un período de 3 h. La reacción se inactivó con H_2O y diluyó con EtOAc. La suspensión se filtró a través de un lecho de celite con la ayuda de EtOAc adicional. Se retiró la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), filtraron, y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir **K1** (4,25 g, 10,8 mmol, 66% de rendimiento). EM m/e: 394,2 (M+H).

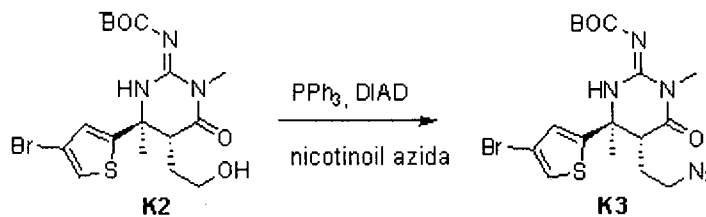
Paso 2



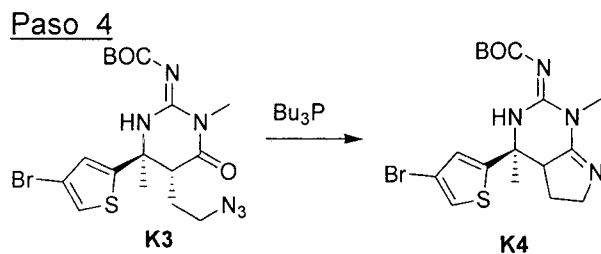
Una solución de **K1** (4,1 g, 10,5 mmol) en MeOH (40 ml) se trató con HCl 4N /Dioxano (40 ml) a TA durante 45 minutos. La reacción se concentró, y el material se usó sin purificación.

A una solución del material bruto preparado anteriormente en DMF (20 ml) se agregaron DIEA (15 ml, 86,3 mmol), 1-BOC-3-metil tiourea (2,4 g, 12,6 mmol), y EDCI (2,4 g, 12,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 72 h. Después de la dilución con H_2O y EtOAc, la fase orgánica se retiró, y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4x), secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir **K2** (4,5 g, 10,1 mmol, 96% de rendimiento). EM m/e: 446,2 (M+H).

Paso 3

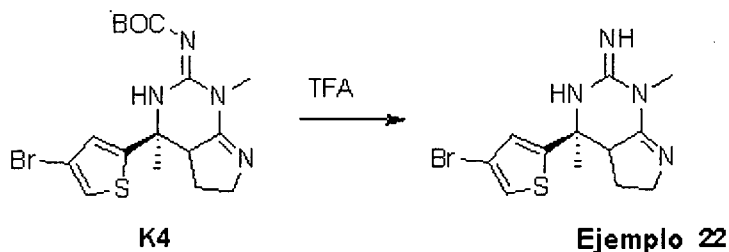


A una solución de **K2** (0,523g, 1,17 mmol) y PPh_3 (0,463 g, 1,76 mmol) en THF (11 ml) enfriada a 0°C se agregó DIAD (0,350 ml, 1,78 mmol). La solución amarilla resultante se agitó durante 20 minutos y se agregó nicotinoil azida (0,227 g, 1,52 mmol) como una porción sólida. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a TA durante 2 h. El solvente se concentró, y el aceite naranja se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir **K3** (0,453 g, 0,96 mmol, 82% de rendimiento). EM m/e: 471,3 (M+H).



A una solución desgasificada de **K3** (0,071 g, 0,15 mmol) en THF (1 ml) se agregó Bu_3P (0,030 ml, 0,22 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h y luego 6 h adicionales a 65°C. La reacción se concentró y el material se purificó por HPLC en fase reversa para producir **K4** (0,002 g, 0,005 mmol, 3% de rendimiento). EM m/e: 427,2 (M+H).

Paso 5



El compuesto **K4** (0,002 g, 0,005 mmol) se trató con 20% de TFA/CH₂Cl₂ durante 1 h. La solución se concentró y el residuo se purificó por HPLC en fase reversa para producir el **Ejemplo 22** (0,001 g, 0,003 mmol, 67% de rendimiento). EM m/e: 327,2 (M+H).

Los siguientes ensayos se pueden usar para evaluar propiedades biológicas de los compuestos de la invención.

Ensayo D FRET de catepsina humana.

El sustrato que se discute a continuación se describe en (Y.Yasuda et al., J. Biochem., 125, 1137 (1999)). El sustrato y la enzima están disponibles en el comercio. Se determinó una Km de 4 uM para el siguiente sustrato en las condiciones de ensayo descritas y que son compatibles con Yasuda et al.

El ensayo se corre en volumen final de 30 ul empleando una placa negra de 384 pocillo Nunc. Se preincuban 8 concentraciones del compuesto con la enzima durante 30 minutos a 37°C seguidos por la adición del sustrato continuando con la incubación a 37°C durante 45 minutos. El índice de aumento de la fluorescencia es lineal durante 1h y se mide al fin del período de incubación empleando un lector de placa de estación Molecular Devices FLEX. Las Ki se interpolan entre las IC50 empleando un valor de Km de 4µM y la concentración de sustrato es 2,5 µM .

Reactivos

Na-Acetato pH 5

Brij-35 1% de solución original 10% (Calbiochem)

DMSO

Catepsina D de hígado humano purificada (>95%) (Athens Research & Technology Cat# 16-12-030104)

Sustrato peptídico ($K_m=4\mu M$) Bachem Cat # M-2455

Pepstatina se emplea como control del inhibidor ($K_i\sim 0,5nM$) y está disponible en Sigma.

Placas negras de 384 pocillos Nunc

Condiciones del buffer del ensayo final

Acetato de sodio 100mM pH 5,0

Brij-35 0,02%

DMSO 1%

El compuesto se diluye a una concentración final 3x en buffer de ensayo que contiene 3% de DMSO. Se agregan 10 μl del compuesto a 10 μl de la enzima 2,25 nM (3x) diluido en buffer de ensayo sin DMSO, se mezcla brevemente, se centrifuga, e incuba a 37°C durante 30 mins. Se prepara un sustrato 3x (7,5 μl) en un buffer ensayo 1x sin DMSO. Se agregan 10 μl de sustrato mezclado a cada pocillo y se centrifuga brevemente para iniciar la reacción. Las placas de ensayo se incuban a 37°C durante 45 minutos y se lee en lector de placa de fluorescencia compatible 384 empleando Ex de 328nm y Em de 393 nm.

Clonación, expresión de proteína y purificación de BACE-1.

Una forma soluble predecible de BACE1 humana (BACE1s, que corresponde a aminoácidos 1-454) se genera a partir del ADNc de BACE1 de longitud completa (ADNc de BACE1 de longitud completa humana en una construcción pCDNA4/mycHisA; University of Toronto) por PCR empleando el kit de PCR ADNc ventaja-GC (Clontech, Palo Alto, CA). Un fragmento del HindIII/PmeI del pCDNA4-sBACE1myc/His se corta en extremos romos

empleando Klenow y se subclona en el sitio Stu I del pFASTBAC1(A) (Invitrogen). Un bacmid recombinante BACE1mycHis se genera por transposición de las células DH10Bac (GIBCO/BRL). Posteriormente, la construcción de 1 bacmid sBACE1mycHis se transfecta en células sf9 mediante CellFectin (Invitrogen, San Diego, CA) para generar un baculovirus recombinante. Las células Sf9 se cultivan en medio SF 900-II (Invitrogen) suplementado con 3% de FBS inactivado por calor y solución de penicilina/estreptomicina 0,5X (Invitrogen). Se emplean cinco mililitros de virus sBACEmyc/His de alto título purificado en la placa para infectar 11 de células sf9 de crecimiento logarítmico durante 72 horas. Las células intactas se sedimentaron por centrifugación a 3000 xg durante 15 minutos. El sobrenadante, que contiene sBACE1 secretado, se recolecta y diluye al 50% v/v con 100 mM de HEPES, pH 8,0. El medio diluido se carga en una columna de sefarosa Q. La columna de sefarosa Q se lava con Buffer A (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 50 mM).

Las proteínas se eluyen de la columna de sefarosa Q con el buffer B (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM). Los picos de proteínas de la columna de sefarosa Q se mezclan y cargan en una columna de agarosa Ni-NTA. La columna Ni-NTA luego se lava con Buffer C (HEPES 20 mM, pH 8,0, NaCl 500 mM). Las proteínas unidas luego se eluyen con Buffer D (Buffer C + imidazol 250 mM). Las fracciones del pico de proteína tal como se determina por el Ensayo Bradford (Biorad, CA) se concentran empleando un concentrador Centricon 30 (Millipore). La pureza de sBACE1 se estima en ~90% como se mide por SDS-PAGE y tinción con Commassie Blue. La secuenciación N-terminal indican que más del 90% del sBACE1 contenía el prodominio; por lo tanto esta proteína se denomina sproBACE1.

Ensayo de hidrólisis del péptido.

Se preincuban el inhibidor, 25 nM de sustrato APPsw marcado con EuK-biotina (EuK-KTEEISEVNLDAEFRHDKC-biotina; CIS-Bio International, France), 5 μ M de péptido APPsw marcado (KTEEISEVNLDAEFRHDK; American Peptide Company, Sunnyvale, CA), sprotACE1 7 nM, PIPES 20 mM pH 5,0, Brij-35 0,1% (grado de proteína, Calbiochem, San Diego, CA), y 10% de glicerol durante 30 minutos a 30°C. Las reacciones se inician por adición del sustrato en una alícuota de 5 μ l que producen un volumen total de 25 μ l. Después de 3 hr a 30° C las reacciones se terminan por adición de un volumen igual del buffer de detención 2x que contiene Tris-HCl 50 mM pH 8,0, KF 0,5 M, Brij-35 0,001%, 20 μ g/ml de SA-XL665 (proteína alofococianina entrecruzada acoplada a estreptavidina; CIS-Bio International, France) (0,5 μ g/well). Las placas se agitan brevemente y se centrifugan a 1200 xg durante 10 segundos para sedimentar todos los líquidos al extremo inferior de la placa antes de la incubación. Las mediciones de HTRF se fabrican en una placa lectora Packard Discovery® HTRF que emplean luz láser de 337 nm para excitar la muestra seguida por un retraso de 50 μ s y mediciones simultáneas de las emisiones de 620 nm y 665 nm durante 400 μ s.

Las determinaciones de IC₅₀ para inhibidores, (I), se determinan por la medición del porcentaje de cambio de la fluorescencia relativa a 665 nm dividido por la fluorescencia relativa a 620 nm, (relación 665/620), en presencia de variadas concentraciones de/y una concentración fija de la enzima y sustrato. El análisis de regresión no lineal de estos datos se realiza mediante el programa de computación GraphPad Prism 3,0 que selecciona cuatro ecuaciones logísticas de parámetros, que cuenta con la pendiente variable. $Y = \text{Umbral} + (\text{Parte superior} - \text{parte inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogEC50} - X) * \text{Hill Slope}))}$; X es el logaritmo de la concentración de I, Y es el cambio del porcentaje en relación e Y comienza en la parte inferior y va a la parte superior en fase sigmoidea.

Empleando el ensayo anterior, se determinaron los valores de K_i de los compuestos de los Ejemplos 1 a 9 y 12 a 20. Los valores K_i varían de 1 a 1.000.000 nM, con algunos compuestos preferidos que presentan valores de K_i de menos de 100 nM.

Ensayo de enzima de Renina madura humana:

La renina humana se clona a partir de la genoteca de ADNc de riñón humano y epítipo marcado en C terminal con la secuencia V5-6His en pCDNA3,1. El pCND3,1-Renin-V5-6His se expresa en forma estable en las células HEK293 y se purifica >80% empleando cromatografía de afinidad Ni estándar. El prodominio de renina-V5-6His recombinante humana se elimina por proteólisis limitada que emplea tripsina-TPCK-inmovilizada para dar la renina madura humana. La actividad enzimática de la renina está controlada mediante el sustrato peptídico de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) disponible en el comercio, RS-1 (sondas moleculares, Eugene, O) en Tris 50mM -HCl pH 8,0, NaCl 100mM, Brij-35 0,1% y el buffer DMSO 5% durante 40mins a 30 grados celsius en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de compuesto de ensayo. La renina madura humana está presente en aproximadamente 200 nM. La actividad inhibitoria se define como el porcentaje de disminución de fluorescencia inducida por renina al final de los 40 min de incubación en comparación con controles de vehículos y muestras que carecen de la enzima.

En el aspecto de la invención en relación con la combinación de un compuesto de Fórmula I con un inhibidor de colinesterasa, se pueden emplear inhibidores de acetil y/o butirilcolinesterasa. Los ejemplos de inhibidores de colinesterasa son tacrina, donepezil, rivastigmina, galantamina, piridostigmina y neostigmina, con tacrina, donepezil, rivastigmina y galantamina como los preferidos.

En el aspecto de la invención en relación con la combinación de un compuesto de Fórmula I con un antagonista muscarínico, se pueden emplear antagonistas m_1 o m_2 . Ejemplos de antagonistas m_1 son conocidos en el arte. Ejemplos de antagonistas m_2 también son conocidos en el arte; en particular, antagonistas m_2 se revelan en las patentes Estadounidenses 5.883.096; 6.037.352; 5.889.006; 6.043.255; 5.952.349; 5.935.958; 6.066.636; 5.977.138; 6.294.554; 6.043.255; y 6.458.812; y en WO 03/031412, todas las cuales se incorporan en la presente memoria como referencia.

Otro ejemplo de agentes farmacéuticos incluyen inhibidores de beta secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como atorvastatina, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y rosuvastatina; agentes anti-inflamatorios no esteroideos, tal como ibuprofeno, antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato, tal como memantina, anticuerpo anti-amiloides que incluyen anticuerpos monoclonal humanizados; vitamina E; agonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; antibióticos, por ej., dociclina; secretagogos de la hormona de crecimiento; antagonistas de histamin H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA_A; inhibidores de agregación amiloide; inhibidores beta de glucógeno sintasa quinasa; promotores de la actividad alfa secretasa, e inhibidores de la absorción de colesterol; por ej., azetidinonas secuestrantes biliares, tal como ezetimibe (ZETIA).

Para preparar composiciones farmacéuticas de los compuestos descritos por esta invención, los vehículos inertes, aceptable para uso farmacéutico pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento del ingrediente activo. Los vehículos sólidos adecuados son

conocidos en el arte, por ej. carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas se pueden usar como formas de dosis sólidas adecuadas para la administración oral. Ejemplos de vehículos aceptables para uso farmacéutico y métodos de fabricación para varias composiciones se pueden hallar en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo se puede mencionar agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida pueden incluir también soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación puede incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, los cuales pueden estar en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico, tal como gas comprimido inerte, por ej. nitrógeno.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, antes del uso, para preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención se pueden administrar también por vía transdérmica. Las composiciones por vía transdérmica pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y se pueden incluir en un parche transdérmico de matriz o de tipo reservorio tal como los convencionales en el arte para este propósito.

Con preferencia el compuesto se administra por vía oral.

240

Con preferencia, la composición farmacéutica es una forma de dosis unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en unidades de dosis de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ej., una cantidad efectiva para lograr propósito deseado.

La cantidad del compuesto activo en una unidad de dosis de preparación se puede variar o ajustar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, con preferencia de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, con más preferencia de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

La dosis actual empleada puede variar de acuerdo con los requerimientos del paciente y la gravedad de la afección tratada. La determinación del esquema de dosis apropiado para una situación particular están dentro de la experiencia del arte. Para conveniencia, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día tal como se requiera.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de invención y/o sus sales aceptables para uso farmacéutico se regularán de acuerdo con el criterio del médico asistente que considera tales factores como edad, condición y tamaño de paciente además de la gravedad de los síntomas tratados. Una recomendación típica de régimen diario de dosis para administración oral puede variar de de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, con preferencia 1 mg/día a 50 mg/día divididas en dos a cuatro dosis.

Algunos términos útiles se describen a continuación

Cápsula – se refiere a un recipiente especial o envoltura hecha de metil celulosa, alcoholes polivinílicos, o gelatinas desnaturalizadas o almidón para sostener o contener composiciones que comprenden los ingredientes activos. Las cápsulas de cubierta dura se realizan típicamente con mezclas de gelatinas

de hueso de resistencia de gel relativamente elevada y piel de cerdo. La cápsula misma pueden contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacantes, plastificantes y conservantes.

Comprimidos se refieren una forma de unidad de dosis sólida comprimida o moldeada que contiene los ingredientes activos con diluyentes adecuados. El comprimido se puede preparar por compresión de mezclas o granulaciones que se obtienen por granulación húmeda, granulación seca o por compactación.

Geles orales- se refiere a los ingredientes activos dispersos o solubilizados una matriz semisólida hidrofílica.

Polvos para reconstitución- se refiere a las mezclas de polvos que contienen los ingredientes activos y diluyentes adecuados que se pueden suspender en aguas o jugos.

Diluyente - se refiere a las sustancias que usualmente constituyen la porción principal de la composición o forma de dosis. Los diluyentes adecuados incluyen azúcares tal como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y papa; y celulosas tal como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 90% en peso de la composición total, con preferencia de aproximadamente 25 a aproximadamente 75%, con más preferencia de aproximadamente 30 a aproximadamente 60% en peso, e incluso con más preferencia de aproximadamente 12 a aproximadamente 60%.

Desintegrantes - se refiere a materiales que se agregan a la composición para ayudar a romper una parte (desintegrar) y liberar los medicamentos. Los desintegrantes adecuados incluyen almidones; almidones modificados "solubles en agua fría" tales como almidón de carboximetil sodio; gomas naturales y sintéticas tales como goma de poroto de algarroba, karaya, guar, tragacanto y agar; derivados de celulosa tal como metil celulosa y carboximetil celulosa

sódica; celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas entrecruzadas tales como croscarmelosa sódica; alginatos tal como ácido algínico y alginato de sodio; arcillas tales como bentonitas; y mezclas efervescentes. La cantidad de desintegrante en la composición puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 15% en peso de la composición, con más preferencia de aproximadamente 4 a aproximadamente 10% en peso.

Aglutinantes – se refiere a sustancias que unen o “aglutinan” polvos juntos y los hacen cohesivos por medio de la formación de gránulos, de esta manera actúan como un “adhesivo” en la formulación. Los aglutinantes agregan fuerza cohesiva ya disponible al diluyente o agente agregante. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como sacarosa; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y papa; gomas naturales tales como acacia, gelatina y tragacanto; derivados de algas marinas tales como ácido algínico, alginato de sodio y alginato de amonio cálcico; materiales celulósicos tales como metil celulosa y carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; e inorgánicos tal como silicato amónico magnésico. La cantidad de aglutinante en la composición puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% en peso de la composición, con más preferencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 10% en peso, aun con más preferencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 6% en peso.

Lubricante - se refiere a una sustancia agregada a la forma de dosis para permitir a los comprimidos, gránulos, etc. después que han sido comprimidos, liberar del molde o troquel por reducción de la fricción o desgaste. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio, ácido esteárico, ceras de altos puntos de fusión; y lubricantes solubles en agua tales cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y

d'l-leucina. Los lubricantes se agregan usualmente en el último paso antes de la compresión, ya que ellos deben estar presentes en la superficies de los gránulos y entre ellos y las partes de la prensa de comprimidos. La cantidad de lubricante en la composición puede variar de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5% en peso de la composición, con preferencia de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2%, con más preferencia de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5% en peso.

Deslizantes – materiales que impiden la aglomeración y mejoran las características de flujo de las granulaciones, para que el flujo sea suave y uniforme. Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de sílica y talco. La cantidad de deslizante en la composición puede variar de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de la composición total, con preferencia de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2% en peso.

Agentes colorantes - excipientes que proporcionan coloración a la composición o la forma de dosis. Tales excipientes pueden incluir colorantes para uso como colorantes y aptos para uso alimentario que se adsorben en un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del agente colorante puede variar de aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 5% en peso de la composición, con preferencia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1%.

Biodisponibilidad – se refiere a la tasa y grado para el cual el ingrediente del fármaco activo o residuo terapéutico se adsorbe en la circulación sistémica a partir de una forma de dosis administrada en comparación con un estándar o control. Los métodos convencionales para preparar comprimidos son conocidos. Tales métodos incluyen métodos secos tales como compresión directa y compresión de granulación producida por compactado o métodos húmedos u otros procedimientos similares. Los métodos convencionales para preparar otras

formas para administración tal como, por ejemplo, cápsulas, supositorios y similares son también conocidos.

Cuando un compuesto de Fórmula I se emplea en combinación con un inhibidor de colinesterasa para tratar trastornos cognitivos, estos dos componentes activos se pueden coadministrar simultáneamente o secuencialmente, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y se puede administrar un inhibidor de colinesterasa en un vehículo aceptable para uso farmacéutico. Los componentes de la combinación se pueden administrar individualmente o juntos en cualquier forma de dosificación oral o parenteral convencional tal como cápsula, comprimido, polvo, sello, suspensión, solución, supositorio, aerosol nasal, etc. La dosis del inhibidor de colinesterasa se puede determinar a partir de cualquier material publicado, y puede variar de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal.

Cuando se administran las composiciones farmacéuticas separadas de un compuesto de Fórmula I e inhibidor de colinesterasa, estos se pueden proporcionar en un kit que comprende en un envase único, un recipiente que comprende un compuesto de Fórmula I en un vehículo aceptable para uso farmacéutico, y un recipiente separado que comprende inhibidor de colinesterasa en un vehículo aceptable para uso farmacéutico, con el compuesto de fórmula I y el inhibidor de colinesterasa está presente en cantidades tales que la combinación es terapéuticamente efectiva. Un kit es ventajoso para administrar la combinación cuando, por ejemplo, los componentes se deben administrar en intervalos de tiempo diferentes o cuando estos están en formas de dosis diferentes.

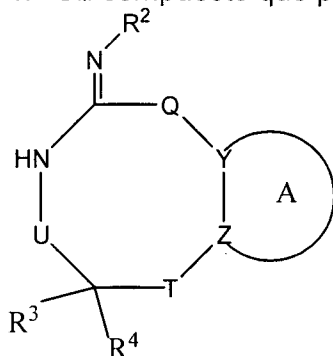
Aunque la presente invención ha sido descrita junto con las realizaciones específicas establecidas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y variantes de las mismas serán evidentes para los expertos en la técnica. Dichas

alternativas, modificaciones y variantes, en su totalidad, deberán estar dentro del espíritu y alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

Habiendo así descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto que presenta la fórmula estructural



o un estereoisómero, tautómero o sal o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde

Q es un enlace o $-N(R^5)-$;

T es un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-N(R^5)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-C(R^6R^7)-$;

U es un enlace o $-C(R^6)(R^7)-$;

Y es C o N;

Z es C o N;

el anillo A, que incluye las variables Y y Z, es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo y heteroarilo de tres a nueve miembros que tiene 0 a 7, con preferencia 0 a 4, heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S, N y $-N(R)-$, donde el anillo A está no sustituido o sustituido con 1 a 5 residuos R^1 seleccionados independientemente y/u oxo cuando el anillo A es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo;

donde:

R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo,

heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, $-OR^{15}$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$ y $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$;

R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_{0-2}R^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_{1-2}N(R^{15})(R^{16})$, $S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

y opcionalmente:

iii) cuando el anillo A está disustituido con dos grupos R^1 en el mismo átomo de carbono, los dos grupos R^1 junto con el átomo de carbono del anillo forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo de 3 a 7 miembros que tiene 0 a 4, con preferencia 0 a 2, heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S o $-N(R)-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} ; o

iv) cuando el anillo A está disustituido con: a) dos grupos R^1 ; o b) un grupo R y un grupo R^1 , los dos grupos R^1 o el grupo R y el grupo R^1 junto con los átomos del anillo A al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros que tiene 0 a 4, con preferencia 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S o $-N(R)-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} ;

R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo,

arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, $-OR^{15}$, $-CN$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-NO_2$, $-N=C(R^8)_2$ y $-N(R^8)_2$;

R^3 , R^4 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, halo, $-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$, $-SH$, $-CN$, $-OR^9$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-SR^{19}$, $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})(R^{12})$, $-N(R^{11})C(O)R^8$, $-N(R^{11})S(O)R^{10}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{10}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{11})C(O)OR^9$ y $-C(=NOH)R^8$;

y opcionalmente,

(i) R^3 y R^4 , junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 8

miembros que tiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S y $-N(R)-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} y/u oxo, cuando dicho anillo es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo;

(ii) R^6 y R^7 , junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S o $-N(R)-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} y/u oxo, cuando dicho anillo es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo;

(iii) cuando U es $-C(R^6)(R^7)-$, R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, arilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros que tiene 0 a 4, con preferencia 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S o $-N(R)-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} y/u oxo cuando dicho anillo es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo;

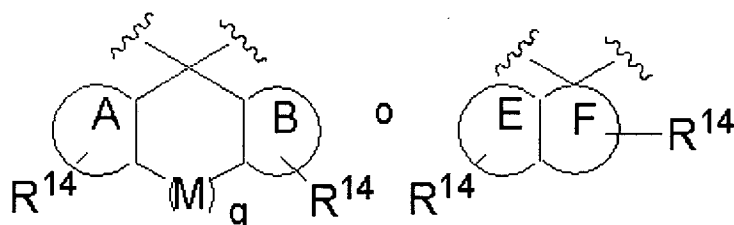
(iv) cuando T es $-C(R^6)(R^7)-$, R^3 y R^6 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilarilo o heteroarilo de 3 a 7 miembros que tiene 0 a 4, con preferencia 0 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S o $-N(R)-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} y/u oxo cuando dicho anillo es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo;

(v) cuando T es $-N(R^5)-$, R^3 y R^5 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterociclilo, heterociclenilo, heteroarilo de 3 a 7 miembros que tiene 1 a 4, con preferencia 1 a 2, heteroátomos seleccionados

250

independientemente del grupo que consiste en O, N, S o $-N(R)-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} y/o con oxo cuando dicho anillo es un heterociclilo o un anillo heterociclenilo; o

(vi) a) R^3 y R^4 , junto con el carbono al cual están unidos, o b) R^6 y R^7 , junto con el carbono al cual están unidos, forman uno de los siguientes grupos multicíclicos:



donde:

M es independientemente $-(CH_2)-$, $-S-$, $-N(R^{19})-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, o $-C(O)-$;

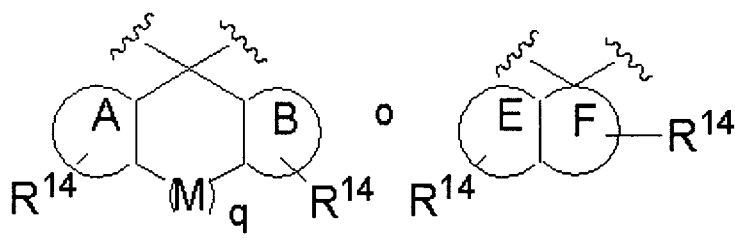
q es 0, 1 o 2;

A y B son independientemente arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo;

E es arilo o heteroarilo; y

F es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo,

con la condición de que no haya ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema anular y además con la condición de que ambos (a) R^3 y R^4 ; y (b) R^6 y R^7 no se puedan combinar para formar dichos grupos multicíclicos:



al mismo tiempo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ y $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquil-

heteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, -halo, $-\text{CH}_2\text{-O-}$
 $\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ y $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$;

u opcionalmente $\text{R}^{6'}$ y $\text{R}^{7'}$ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilarilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S y $-\text{N}(\text{R})-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} y/u oxo, cuando dicho anillo es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo, con la condición de que cuando hay al menos dos heteroátomos presentes, no puede haber ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema anular;

R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$ y $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$;

R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

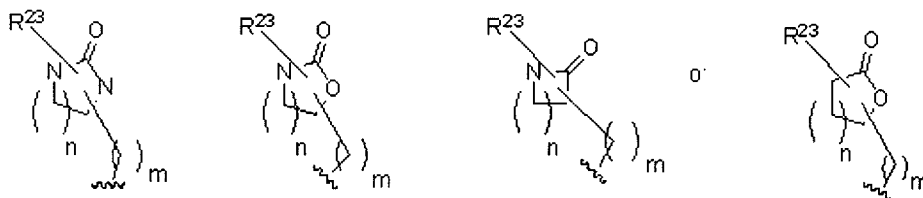
R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$;

R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ y $-CN$;

R^{14} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, R^{18} -alquilo, R^{18} -cicloalquilo, R^{18} -cicloalquilalquilo, R^{18} -heterocicloalquilo, R^{18} -heterocicloalquilalquilo, R^{18} -arilo, R^{18} -arilalquilo, R^{18} -heteroarilo y R^{18} -heteroarilalquilo; o

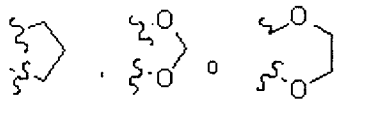
R^{15} , R^{16} y R^{17} son



donde R^{23} cuenta con 0 a 5 sustituyentes, m es 0 a 6 y n es 1 a 5;

R^{18} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, $-NO_2$, halo, heteroarilo, HO-alcoxialquilo, $-CF_3$, $-CN$, alquil-CN, $-C(O)R^{19}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)NHR^{20}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH_2-C(O)N(alquilo)_2$, $-C(O)N(alquil)(arilo)$, $-C(O)N(alquil)(heteroarilo)$, $-SR^{19}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(alquilo)$, $-S(O)N(alquil)(alquilo)$, $-S(O)NH(arilo)$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHR^{19}$, $-S(O)_2NH(heterocicloalquilo)$, $-S(O)_2N(alquilo)_2$, $-S(O)_2N(alquil)(arilo)$, $-OCF_3$, $-OH$, $-OR^{20}$, $-O-heterocicloalquilo$, $-O-cicloalquilalquilo$, $-O-heterocicloalquilalquilo$, $-NH_2$, $-NHR^{20}$, $-N(alquilo)_2$, $-N(arilalquilo)_2$, $-N(arilalquil)-(heteroarilalquilo)$, $-NHC(O)R^{20}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(alquilo)$, $-NHC(O)N(alquil)(alquilo)$, $N(alquil)C(O)NH(alquilo)$, $-N(alquil)C(O)N(alquil)(alquilo)$, $-NHS(O)_2R^{20}$, $-NHS(O)_2NH(alquilo)$, $-NHS(O)_2N(alquil)(alquilo)$, $-N(alquil)S(O)_2NH(alquilo)$ y $-N(alquil)S(O)_2N(alquil)(alquilo)$;

o dos residuos R^{18} de carbonos adyacentes se pueden unir para formar



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

R^{20} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo halosustituido;

y donde:

v) cada alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo,

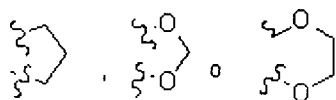
arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquil-heteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo de R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^6' , R^7 y R^7' ; y

vi) cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo de R , R^1 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14}

están independientemente no sustituidos o sutituidos con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$; y donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,

heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo en R^{21} están independientemente no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{22} seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{alquil}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$;

o dos residuos R^{21} o dos R^{22} en carbonos adyacentes se pueden unir para formar



y cuando R^{21} o R^{22} se seleccionan del grupo que consiste en $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ y $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, R^{15} y R^{16} juntos pueden ser una cadena C_2 a C_4 donde, opcionalmente, uno, dos o tres carbonos del anillo se pueden reemplazar por $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{N}(\text{H})-$ y R^{15} y R^{16} , junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con R^{23} ;

R^{23} es 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo,

heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$; y donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo de R^{23} están independientemente no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{27} seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{alquil}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{24})\text{R}^{25}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{alquil}-\text{N}(\text{R}^{24})(\text{R}^{25})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})(\text{R}^{26})$, $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{24}$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$;

R^{24} , R^{25} y R^{26} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, R^{27} -alquilo, R^{27} -cicloalquilo, R^{27} -cicloalquilalquilo, R^{27} -heterocicloalquilo, R^{27} -heterocicloalquilalquilo, R^{27} -arilo, R^{27} -arilalquilo, R^{27} -heteroarilo y R^{27} -heteroarilalquilo;

R^{27} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, $-\text{NO}_2$, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$,

alquil-CN, $-C(O)R^{28}$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{28}$, $-C(O)NHR^{29}$, $-C(O)N(\text{alquilo})_2$,
 $-C(O)N(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-C(O)N(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-SR^{28}$, $-S(O)_2R^{29}$, $-S(O)NH_2$,
 $-S(O)NH(\text{alquilo})$, $-S(O)N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-S(O)NH(\text{arilo})$, $-S(O)_2NH_2$,
 $-S(O)_2NHR^{28}$, $-S(O)_2NH(\text{arilo})$, $-S(O)_2NH(\text{heterocicloalquilo})$, $-S(O)_2N(\text{alquilo})_2$,
 $-S(O)_2N(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-OH$, $-OR^{29}$, $-O\text{-heterocicloalquilo}$, $-O\text{-cicloalquilalquilo}$, $-O\text{-}$
 $\text{heterocicloalquilalquilo}$, $-NH_2$, $-NHR^{29}$, $-N(\text{alquilo})_2$, $-N(\text{arilalquilo})_2$,
 $-N(\text{arilalquil})(\text{heteroarilalquilo})$, $-NHC(O)R^{29}$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(\text{alquilo})$,
 $-NHC(O)N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquil})C(O)NH(\text{alquilo})$,
 $-N(\text{alquil})C(O)N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-NHS(O)_2R^{29}$, $-NHS(O)_2NH(\text{alquilo})$,
 $-NHS(O)_2N(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-N(\text{alquil})S(O)_2NH(\text{alquilo})$ y
 $-N(\text{alquil})S(O)_2N(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

R^{28} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

R^{29} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo;

con la condición de que:

vii) cuando U es un enlace, Q es un enlace, Y es N y Z es C, entonces T no es $-N(R^5)-$;

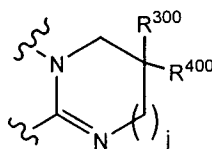
viii) cuando U es $-C(R^6)(R^7)-$, Q es un enlace, Y es N y Z es C, entonces T no es $-N(R^5)-$;

ix) cuando Q es $-N(R^5)-$, U es un enlace, entonces T no es un enlace;

x) cuando Q es $-N(R^5)-$, T es un enlace, Z es N e Y es C, entonces U no es un enlace ;

xi) cuando Q es $-N(R^5)-$, Z es un N, Y es C y U es un enlace, entonces T no es un enlace, $-C(O)-$ ni $-C(R^6)(R^7)-$;

xii) cuando R^3 y R^4 son ambos fenilo, entonces A no es



donde

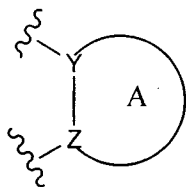
R^{300} es H, un grupo alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido, o junto con el carbono al cual está unido y un átomo de carbono del anillo adyacente forman un doble enlace;

R^{400} es H o un grupo alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido o

R^{300} y R^{400} se toma juntos y forman un anillo de 3 a 7 miembros que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos opcionalmente seleccionados entre O, N y S; y

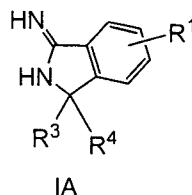
j es 0, 1, 2 o 3, y

vii) cuando Q es NR^5 y T es un enlace o $-CR^{6'}R^{7'}$, entonces



no es un anillo cicloalquilo o cicloalquiléter de 3 a 7 miembros.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde

R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo,

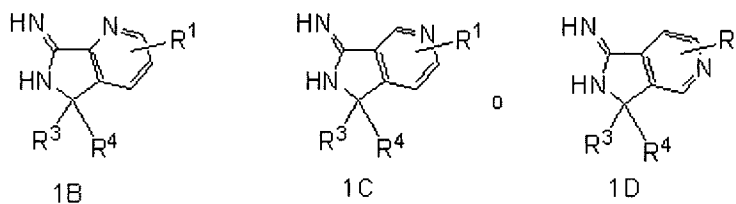
heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, -OR¹⁵;

R³ es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R²¹-alquilo, R²¹-cicloalquilalquilo, R²¹-cicloalquilo, R²¹-arilo, R²¹-arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, R²¹-heteroarilalquilo, R²¹-heteroarilo, R²¹-heterocicloalquilo o R²¹-heterocicloalquilalquilo;

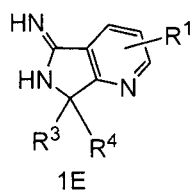
R⁴ es alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, R²¹-alquilo, R²¹-cicloalquilalquilo, R²¹-cicloalquilo, R²¹-arilo, R²¹-arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, R²¹-heteroarilalquilo, R²¹-heteroarilo, R²¹-heterocicloalquilo o R²¹-heterocicloalquilalquilo; y

R²¹ es fenilo donde el residuo fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo, fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales del fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido son alquilo, halo, CN u -OR²⁴, donde R²⁴ es H, alquilo, arilo o heteroarilo.

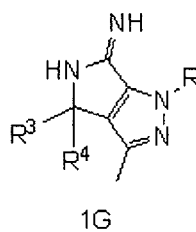
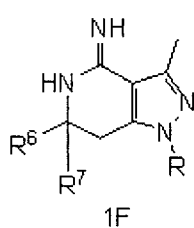
4. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene una de las siguientes estructuras:



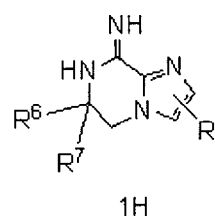
5. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura:



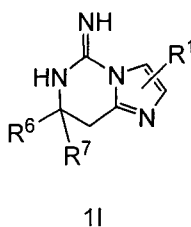
6. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene una de las siguientes estructuras:



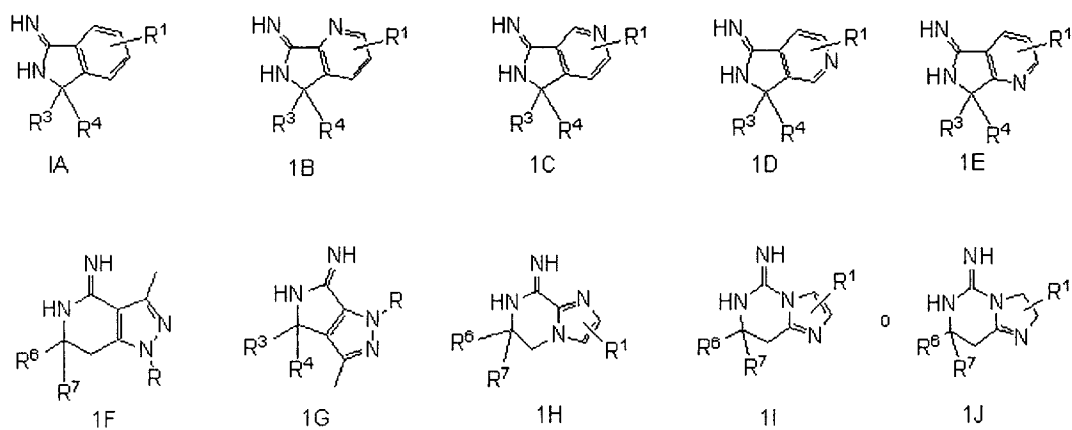
o



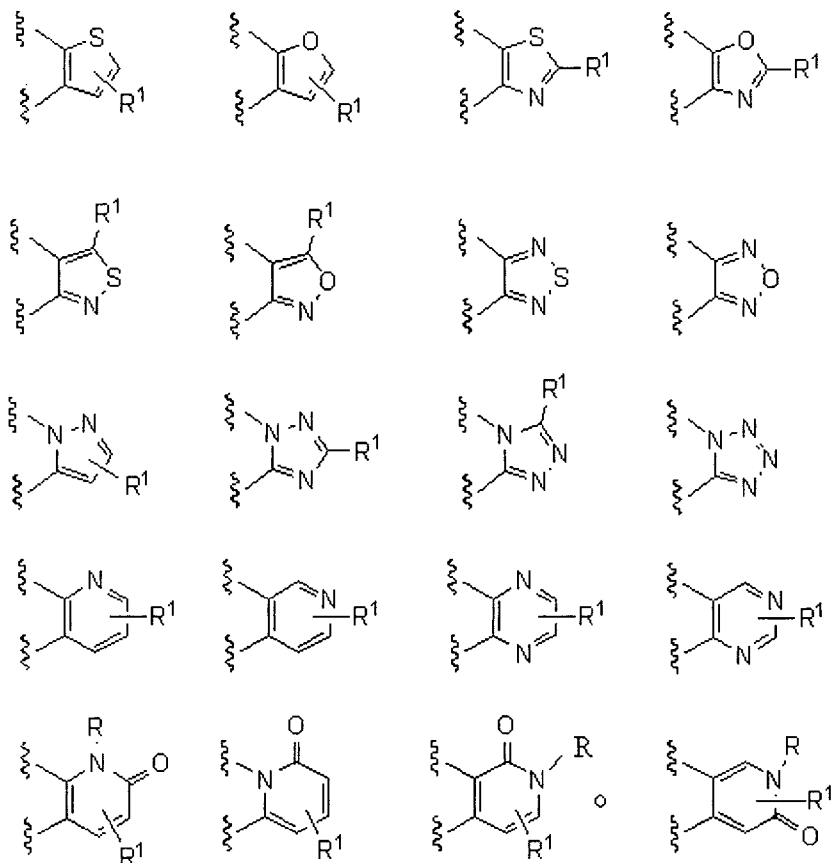
7. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura:



8. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene una de las siguientes fórmulas:



9. Un compuesto de la reivindicación 1 donde el anillo A junto con Y y Z es:

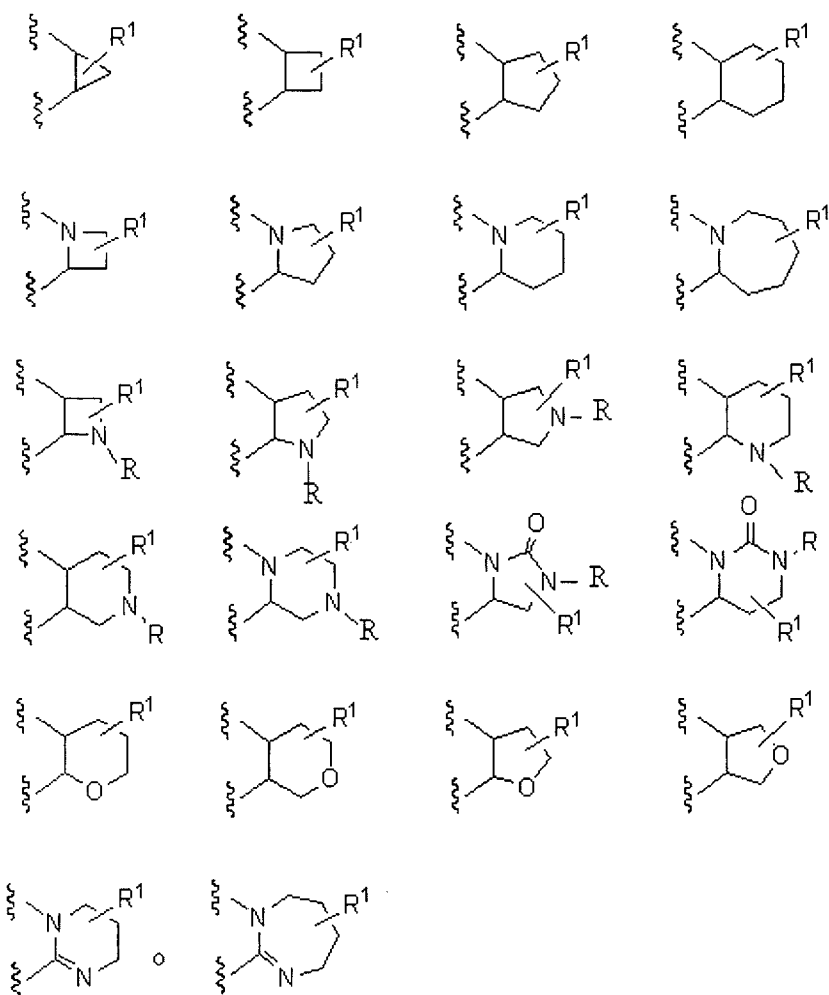


donde

R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi, haloalquilo, ciano; y

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, alcoxi, haloalquilo, ciano.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 donde el anillo A junto con Y y Z es:

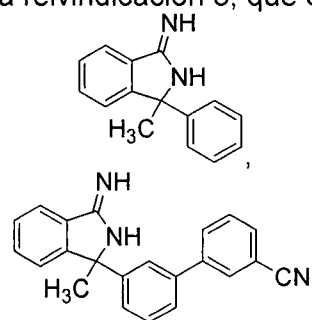


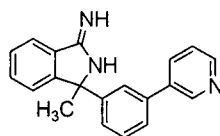
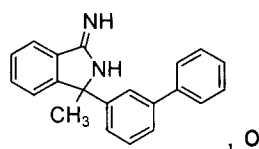
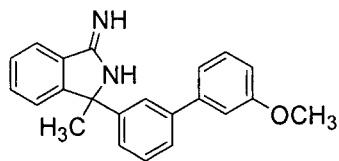
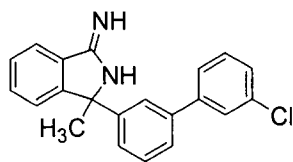
donde:

R es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi, haloalquil, ciano; y

R¹ es hidrógeno, alquilo inferior, halógeno, alcoxi, haloalquil, ciano.

11. Un compuesto de la reivindicación 3, que es

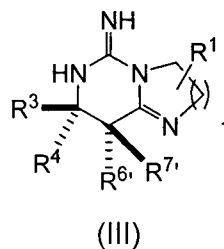




12. El compuesto de fórmula I donde:

- U es un enlace;
- Q es un enlace;
- T es $-C(R^6)(R^7)-$;
- Y es N;
- Z es C; y
- R^2 es H.

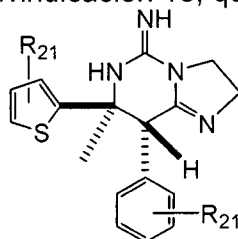
13. El compuesto de la reivindicación 12, que tiene la fórmula:



donde

R^3 y R^4 son independientemente H, alquilo, arilo o heteroarilo; y
 R^6 y R^7 son H, alquilo, arilo o heteroarilo.

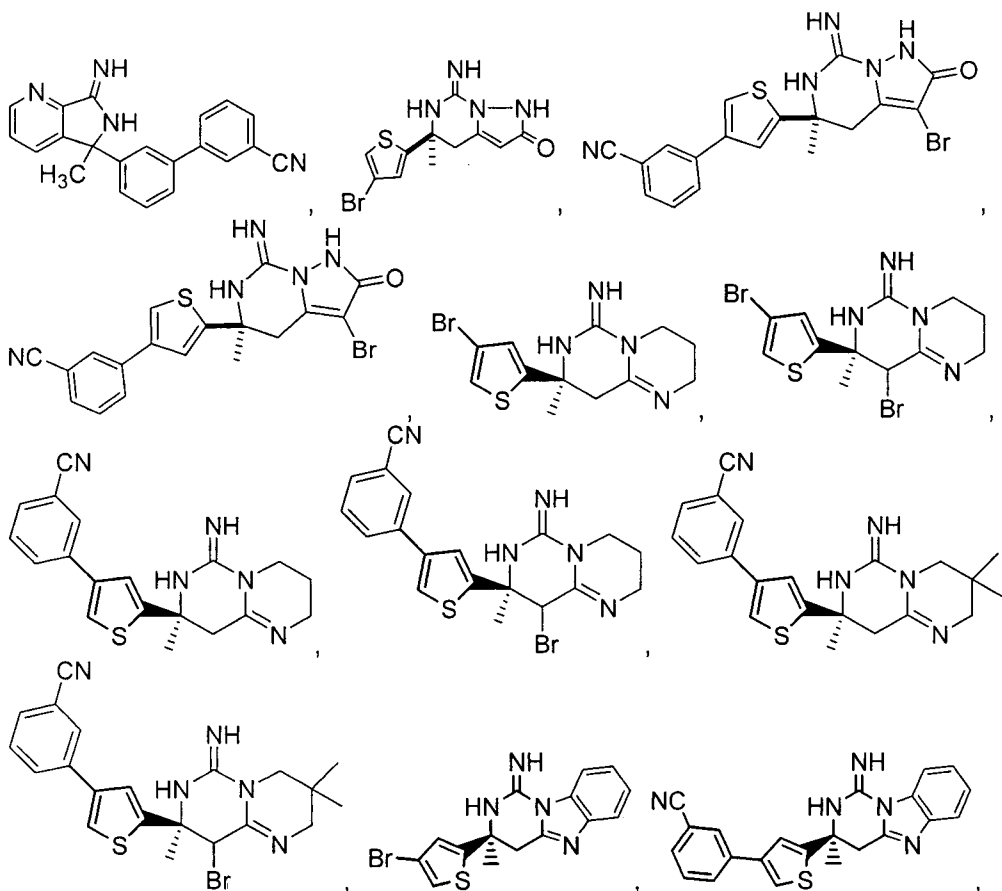
14. El compuesto de la reivindicación 13, que tiene la fórmula:

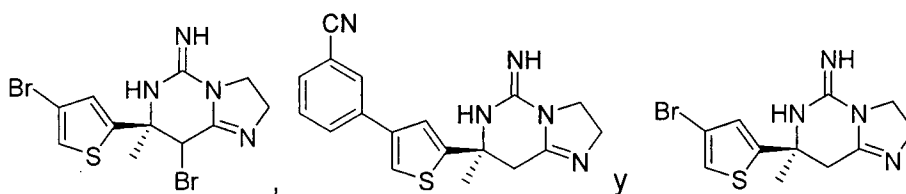


(III')

donde R^{21} es H, alquilo, halo, CN u $-OR^{24}$, donde R^{24} es H, alquilo, arilo o heteroarilo.

15. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en





16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

17. Un método para inhibir la aspartil proteasas que comprende la administración a un paciente que requiere de tal tratamiento de una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1.

18. Un método para tratar enfermedades cardiovasculares, enfermedades cognitivas y neurodegenerativas, y los métodos para inhibir al Virus de Inmunodeficiencia Humana, plasmepsinas, catepsina D y enzimas de protozoos, que comprenden la administración a un paciente que requiere tal tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

19. El método de la reivindicación 18, en el que se trata una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.

20. El método de la reivindicación 19, en el que se trata la enfermedad de Alzheimer.

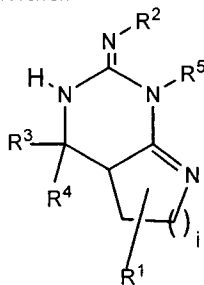
21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, y una cantidad efectiva de un inhibidor de colinesterasa, un antagonista muscarínico m_2 o un agonista muscarínico m_1 en un vehículo efectivo para uso farmacéutico.

22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 y al menos una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un segundo agente farmacéutico seleccionado del

grupo que consiste en inhibidores de beta secretasa; inhibidores de gamma secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroides; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos antiamiloides; vitamina E; agonistas de receptores de acetilcolina nicotínicos; agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona de crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA_A; inhibidores de la agregación amiloide; inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad de alfa secretasa o inhibidores de la absorción de colesterol.

23. Un método para tratar enfermedades cognitivas o neurodegenerativas que comprenden la administración a un paciente que requiere tal tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de colinesterasa.

24. Un compuesto de la fórmula:



(II)

o un estereoisómero, tautómero, o sal o solvato aceptable para uso farmacéutico del mismo,

donde:

R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,

arilcicloalquilo, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C(O)R}^8$, $-\text{C(O)OR}^9$, $-\text{S(O)R}^{10}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$, $-\text{C(O)N(R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S(O)N(R}^{11})(\text{R}^{12})$, y $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{11})(\text{R}^{12})$;

R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{C(O)OR}^{15}$, $-\text{C(O)N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S(O)}_{0-2}\text{R}^{15}$, $-\text{S(O)N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $\text{S(O)}_2\text{N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C(=NOR}^{15})\text{R}^{16}$, $-\text{P(O)(OR}^{15})(\text{OR}^{16})$, $-\text{N(R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)}_2\text{R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)}_2\text{N(R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N(R}^{15})\text{S(O)N(R}^{16})(\text{R}^{17})$, $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)N(R}^{16})(\text{R}^{17})$ y $-\text{N(R}^{15})\text{C(O)OR}^{16}$;

R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}^8$, $-\text{C(O)OR}^9$, $-\text{S(O)R}^{10}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{10}$, $-\text{C(O)N(R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S(O)N(R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N=C(R}^8)_2$ y $-\text{N(R}^8)_2$;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo,

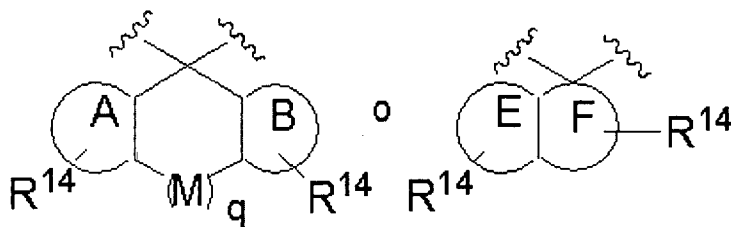
270

arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, halo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})(\text{R}^{19})$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ y $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^8$;

y opcionalmente:

(i) R^3 y R^4 , junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilarilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S y $-\text{N}(\text{R})-$, el cual está opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos R^{14} y/u oxo, cuando dicho anillo es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo; o

(ii) a) R^3 y R^4 , junto con el carbono al cual están unidos, forman uno de los siguientes grupos multicíclicos:



donde:

M es independientemente $-(\text{CH}_2)-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}^{19})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$;

q es 0, 1, o 2;

A y B son independientemente arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterociclilo;

E es arilo o heteroarilo; y

F es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo

con la condición de que no haya ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema anular;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, $-\text{CH}_2\text{-O-Si(R}^9\text{)(R}^{10}\text{)(R}^{19}\text{)}$, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}^8$, $-\text{C(O)OR}^9$, $-\text{C(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{SR}^{19}$, $-\text{S(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)R}^8$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)S(O)}_2\text{R}^{10}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)OR}^9$ y $-\text{C(=NOH)R}^8$;

R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)(R}^{16}\text{)}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)C(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)}_2\text{R}^{16}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)}_2\text{N(R}^{16}\text{)(R}^{17}\text{)}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)S(O)N(R}^{16}\text{)(R}^{17}\text{)}$, $-\text{N(R}^{15}\text{)C(O)N(R}^{16}\text{)(R}^{17}\text{)}$ y $-\text{N(R}^{15}\text{)C(O)OR}^{16}$;

R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo;

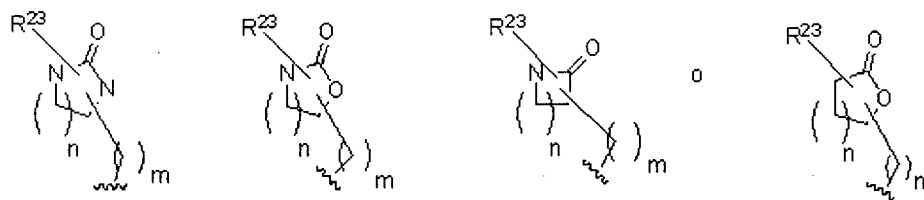
R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y $-N(R^{15})(R^{16})$;

R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ y $-CN$;

R^{14} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, $-CN$, $-OR^{15}$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-SR^{15}$, $-S(O)N(R^{15})(R^{16})$, $-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$, $-C(=NOR^{15})R^{16}$, $-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$, $-N(R^{15})(R^{16})$, $-N(R^{15})C(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$, $-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$, $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ y $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$;

R^{15} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, arilheterocicloalquilo, R^{18} -alquilo, R^{18} -cicloalquilo, R^{18} -cicloalquilalquilo, R^{18} -heterocicloalquilo, R^{18} -heterocicloalquilalquilo, R^{18} -arilo, R^{18} -arilalquilo, R^{18} -heteroarilo y R^{18} -heteroarilalquilo; o

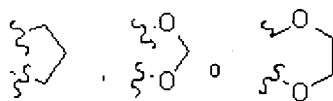
R^{15} , R^{16} y R^{17} son



donde R^{23} cuenta con 0 a 5 sustituyentes, m es 0 a 6 y n es 1 a 5;

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

o dos residuos R^{18} en carbonos adyacentes se pueden unir para formar



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

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

y donde:

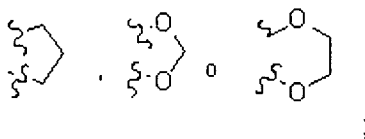
vii) cada uno de los alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo de R^2 , R^3 , R^4 y R^5 ; y

viii) cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo de R , R^1 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14}

están independientemente no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilcicloalquilalquilo, heteroarilcicloalquilalquilo, arilheterocicloalquilalquilo, heteroarilheterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, heteroarilcicloalquilo, heterocicloalquilo, arilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquilo, alquenilo, arilalquenilo, cicloalquenilo, arilcicloalquenilo, heteroarilcicloalquenilo, heterocicloalquenilo, arilheterocicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquenilo, alquinilo, arilalquinilo, arilo, cicloalquilarilo, heterocicloalquilarilo, heterocicloalquenilarilo, heteroarilo, cicloalquilheteroarilo, heterocicloalquilheteroarilo, cicloalquenilarilo, heterocicloalquenilarilo, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{CH}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})(\text{R}^{16})$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{15})\text{R}^{16}$,

-P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alquil-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-R¹⁵, -CH₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -S(O)R¹⁵, -N₃, -NO₂ y -S(O)₂R¹⁵; y donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo de R²¹ están independientemente no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos R²² seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, -CF₃, -CN, -OR¹⁵, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -alquil-C(O)OR¹⁵, C(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -SR¹⁵, -S(O)N(R¹⁵)(R¹⁶), -S(O)₂N(R¹⁵)(R¹⁶), -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -P(O)(OR¹⁵)(OR¹⁶), -N(R¹⁵)(R¹⁶), -alquil-N(R¹⁵)(R¹⁶), -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, -N₃, -NO₂, -S(O)R¹⁵ y -S(O)₂R¹⁵;

o dos residuos R²¹ o R²² en los carbonos adyacentes se pueden unir para formar



y cuando R²¹ o R²² se seleccionan del grupo que consiste en -C(=NOR¹⁵)R¹⁶, -N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -CH₂-N(R¹⁵)S(O)₂R¹⁶, -N(R¹⁵)S(O)₂N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)S(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -CH₂-N(R¹⁵)C(O)N(R¹⁶)(R¹⁷), -N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶ y -CH₂-N(R¹⁵)C(O)OR¹⁶, R¹⁵ y R¹⁶ juntos pueden ser una

cadena C₂ a C₄ donde, opcionalmente, uno, dos o tres carbonos del anillo se pueden reemplazar por -C(O)- o -N(H)- y R¹⁵ y R¹⁶, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con R²³;

R²³ es 1 a 5 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halo, -CN, -OR²⁴, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴, -C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -SR²⁴, -S(O)N(R²⁴)(R²⁵), -S(O)₂N(R²⁴)(R²⁵), -C(=NOR²⁴)R²⁵, -P(O)(OR²⁴)(OR²⁵), -N(R²⁴)(R²⁵), -alquil-N(R²⁴)(R²⁵), -N(R²⁴)C(O)R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)S(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -CH₂-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -S(O)R²⁴ y -S(O)₂R²⁴; y donde cada uno de los grupos alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo y alquinilo de R²³ están independientemente no sustituidos o sustituidos con 1 a 5 grupos R²⁷ seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, -CF₃, -CN, -OR²⁴, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁴, alquil-C(O)OR²⁴, C(O)N(R²⁴)(R²⁵), -SR²⁴, -S(O)N(R²⁴)(R²⁵), -S(O)₂N(R²⁴)(R²⁵), -C(=NOR²⁴)R²⁵, -P(O)(OR²⁴)(OR²⁵), -N(R²⁴)(R²⁵), -alquil-N(R²⁴)(R²⁵), -N(R²⁴)C(O)R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -CH₂-N(R²⁴)S(O)₂R²⁵, -N(R²⁴)S(O)₂N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)S(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -CH₂-N(R²⁴)C(O)N(R²⁵)(R²⁶), -N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -CH₂-N(R²⁴)C(O)OR²⁵, -S(O)R²⁴ y -S(O)₂R²⁴;

R²⁴, R²⁵ y R²⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo,

heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilcicloalquilo, R^{27} -alquilo, R^{27} -cicloalquilo, R^{27} -cicloalquilalquilo, R^{27} -heterocicloalquilo, R^{27} -heterocicloalquilalquilo, R^{27} -arilo, R^{27} -arilalquilo, R^{27} -heteroarilo y R^{27} -heteroarilalquilo;

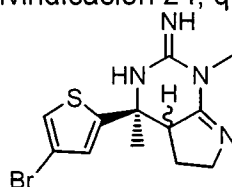
R^{27} es 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, $-\text{NO}_2$, halo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquil-CN, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{29}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, $-\text{SR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{28}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{heterocicloalquilo})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{29}$, $-\text{O-heterocicloalquilo}$, $-\text{O-cicloalquilalquilo}$, $-\text{O-heterocicloalquilalquilo}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{29}$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{arilalquil})(\text{heteroarilalquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{29}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{29}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$ y $-\text{N}(\text{alquil})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{alquil})(\text{alquilo})$;

R^{28} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

R^{29} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; e

i es 1, 2, o 3.

25. El compuesto de la reivindicación 24, que tiene la fórmula:



26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 24 y un vehículo efectivo para uso farmacéutico.

27. Un método para inhibir aspartil proteasas que comprende la administración a un paciente que requiere tal tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 24.

28. Un método para tratar enfermedades cardiovasculares, enfermedades cognitivas y neurodegenerativas, y los métodos para inhibir al Virus de Inmunodeficiencia Humana, plasmepsinas, catepsina D y enzimas de protozoos, que comprenden la administración a un paciente que requiere tal tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 24.

29. El método de la reivindicación 28, donde se trata una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.

30. El método de la reivindicación 24, donde se trata la enfermedad de Alzheimer.

31. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 24, y una cantidad efectiva de un inhibidor de colinesterasa, un antagonista muscarínico m_2 o un agonista muscarínico m_1 en un vehículo efectivo para uso farmacéutico.

32. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 24 y al menos una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 24 y al menos un segundo agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de beta secretasa; inhibidores de gamma secretasa; inhibidores de HMG-CoA reductasa; agentes antiinflamatorios no esteroides; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato; anticuerpos antiamiloides; vitamina E; agonistas de receptores de acetilcolina nicotínicos;

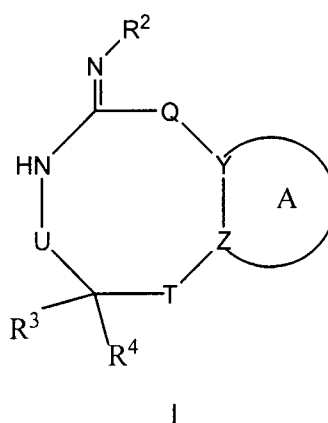
agonistas inversos del receptor CB1 o antagonistas del receptor CB1; un antibiótico; secretagogos de la hormona de crecimiento; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE4; agonistas inversos de GABA_A; inhibidores de la agregación amiloide; inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa beta; promotores de la actividad de alfa secretasa o inhibidores de la absorción de colesterol.

33. Un método para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa que comprende la administración a un paciente que requiere tal tratamiento de una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 24 en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de colinesterasa.

p.p. de: SCHERING CORPORATION & PHARMACOEPIA DRUG DISCOVERY INC.

RESUMEN

Se revelan los compuestos de la fórmula I



o un estereoisómero, tautómero o sal o solvato del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde

Q es un enlace o $-N(R^5)-$;

T es un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, S, $-N(R^5)-$ o $-C(R^6R^7)-$;

U es un enlace o $-C(R^6)(R^7)-$;

Y es C o N;

Z es C o N;

el anillo A, que incluye las variables Y y Z, es un anillo cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilarilo y heteroarilo de tres a nueve miembros que tiene 0 a 4, con preferencia 0 a 2, heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, S, N y $-N(R)-$, donde el anillo A está no sustituido o sustituido con 1 a 5 residuos R^1 seleccionados independientemente y/u oxo cuando el anillo A es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo o heterociclenilo;



y R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁶, R⁷ y R^{7'} son tal como se definen en la memoria descriptiva; composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula I y el método para inhibir aspartil proteasas y, en particular, los métodos para tratar enfermedades cardiovasculares, enfermedades cognitivas y neurodegenerativas .

202

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

RUSSELL, Mark, W.
SCHERING-PLOUGH CORPORATION
Patent Department, K-6-1 1990
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 27 July 2007 (27.07.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference CN06359	
International application No. PCT/US2006/022919	International filing date (day/month/year) 12 June 2006 (12.06.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address PHARMACOEPIA DRUG DISCOVERY, INC. 3000 Eastpark Boulevard Cranbury, New Jersey 08512 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address PHARMACOEPIA, INC. 3000 Eastpark Boulevard Cranbury, New Jersey 08512 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Guadagnino Christine e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09
---	--

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Form PCT/IB/306 (October 2005)

1/DB0B0CD20

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
28 December 2006 (28.12.2006)(10) International Publication Number
WO 2006/138265 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 31/519 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/022919

(22) International Filing Date: 12 June 2006 (12.06.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/690,541 14 June 2005 (14.06.2005) US

(71) Applicants (for all designated States except US): **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US). **PHARMACOEPIA DRUG DISCOVERY, INC.** [US/US]; 3000 Eastpark Boulevard, Cranbury, New Jersey 08512 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **STAMFORD, Andrew** [AU/US]; 27 Overlook Road, Chatham Township, New Jersey 07928 (US). **LI, Guoqing** [CN/US]; 19 Waters Lane, Belle Mead, New Jersey 08502 (US). **GREENLEE, William, J.** [US/US]; 115 Herrick Avenue, Teaneck, New Jersey 07666 (US). **ZHU, Zhaoning** [US/US]; 6 Cypress Court, Plainsboro, New Jersey 08536 (US). **MCKITTRICK, Brian** [US/US]; 14 Millbrook Road, New Vernon, New Jersey 07976 (US). **MAZZOLA, Robert** [US/US]; 6 Greenwich Church Road, Stewartsville, New Jersey 08886 (US). **HUANG, Ying** [CN/US]; 8 Ivy Terrace, East Brunswick, New Jersey 08816 (US). **GUO, Tao** [US/US]; 1606 Dahlia Circle, Dayton, New Jersey 08810 (US). **LE, Thuy X. H.** [US/US]; 16 Black Gum Drive, Monmouth Junction, New Jersey 08852 (US). **QIAN,**

Gang [CN/US]; 59 Colleen Court, Kendall Park, New Jersey 08824 (US). **SHAO, Yuefei** [CN/US]; 38 York Drive, Princeton, New Jersey 08540 (US).

(74) Agent: **RUSSELL, Mark, W.**; SCHERING-PLOUGH CORPORATION, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

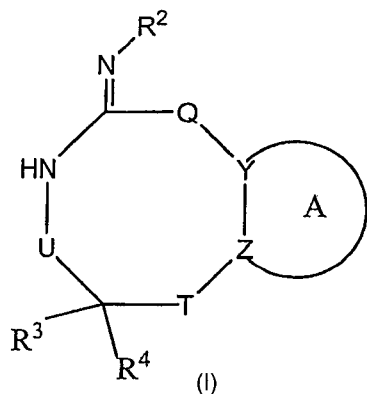
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

[Continued on next page]

(54) Title: HETEROCYCLIC ASPARTYL PROTEASE INHIBITORS, PREPARATION AND USE THEREOF



(57) Abstract: Disclosed are compounds of the formula (I) or a stereoisomer, tautomer, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein Q, T, U, Y, Z, ring A and R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁷ are as defined in the specification; pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula I and the method of inhibiting aspartyl protease, and in particular, the methods of treating cardiovascular diseases, cognitive and neurodegenerative diseases.



(88) Date of publication of the international search report:

1 March 2007

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

207

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/519 A61K31/4035 C07D471/04 C07D487/04 A61P33/00
A61P25/28 A61P9/00 A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/058311 A (SCHERING CORP [US]; PHARMACOEPIA DRUG DISCOVERY IN [US]; ZHU ZHAONING) 30 June 2005 (2005-06-30) abstract; claim 1 -----	1-33
P,X	WO 2006/009655 A (WYETH CORP [US]; MALAMAS MICHAEL SOTIRIOS [US]; ERDEI JAMES JOSEPH [US]) 26 January 2006 (2006-01-26) abstract; claim 1 -----	1-33
A	WO 99/33795 A (VERTEX PHARMA [US]; HALE MICHAEL R [US]; TUNG ROGER D [US]; BAKER CHRI) 8 July 1999 (1999-07-08) abstract; claim 1 -----	1-33



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 2006

Date of mailing of the international search report

18/12/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/022919

206

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. ☒ Claims Nos.: 17-20, 23, 27-30, 33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 17-20, 23, 27-30, 33 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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

PCT/US2006/022919

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2005058311	A	30-06-2005	AR	047050 A1	04-01-2006
			AU	2004299040 A1	30-06-2005
			CA	2548388 A1	30-06-2005
			EP	1699455 A1	13-09-2006
			MX	PA06006730 A	31-08-2006
WO 2006009655	A	26-01-2006	AR	049399 A1	26-07-2006
			US	2005282826 A1	22-12-2005
WO 9933795	A	08-07-1999	AU	2012199 A	19-07-1999

207

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 838-6200
Fax: +57-1 838-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned, PHARMACOPEIA DRUG DISCOVERY, INC.
domiciled in

3000 East Park Boulevard, Branbury,
by means of these presents hereby grants to Carlos
R. Olarte and/or Ana Maria Frieri full and
sufficient Power of Attorney to file, prosecute,
obtain, defend and enforce any and all of the
company's Patents, Utility Models and Industrial
Designs in the Republic of Colombia, to which end it
empowers them to take all steps necessary before
any administrative or judicial authority of any class
for the objects stated, to file petitions, appeals,
replies and oppositions, pay taxes and annuities,
request testimonies, receive documents and
securities, abandon applications and collect refunds.
Sufficient power is hereby granted to receive
notifications on behalf of the Company, to confer
powers on those who are to represent the company
judicially and extrajudicially, to answer in court in
the matter of all claims and demands that may be
presented in connection with the objects stated,
giving them likewise power to substitute these
presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

New Jersey 08512-3516

por medio del presente otorga a Carlos R.

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

Signature/Firma:

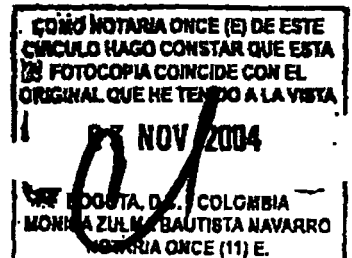


Brian M. Posner, Vice President of Finance

Date/Fecha:

October 2004

City/Country/Ciudad, País: Branbury, New Jersey, U.S.A.

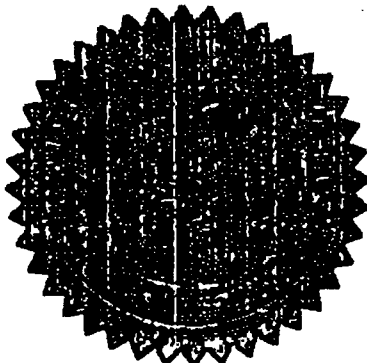


11/284
2

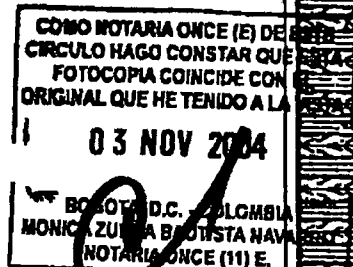
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
 2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MELANIE J RICE
 3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
 4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MELANIE J RICE, NOTARY
- CERTIFIED
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
 6. THE 25TH DAY OF OCTOBER 2004
 7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
 8. NO. A211395
 9. SEAL/STAMP:
 10. SIGNATURE



John E McCormac





No. 07-129343- -00000-0000

Fecha: 2007-12-06 16:15:23 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 287

cio

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

[]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Edgar Navarro
 Firma Responsable

Fecha 06-12-07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Commutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: Info@slc.gov.cowww.slc.gov.co

Bogotá D.C. Colombia