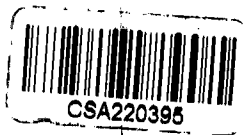


Industria

SUPERIN



Organización
Administración CSAT

OL
LGF

Delegatura de Propiedad

División de Nuevas Creaciones

PCT

O.K

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-67243

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

5-(ARILSULFONIL)-PIRAZOLOPIPERIDINAS

61. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/416Z

71. SOLICITANTE

ELAN PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO

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

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-067243- -00000-0000

Fecha: 2008-07-01 17:03:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 496**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

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

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **ELAN PHARMACEUTICALS,
INC.**sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América.Dirección: 800 Gateway Boulevard,
South San Francisco,
California 94080,
Estados Unidos de AméricaDomicilio: South San Francisco,
California,
Estados Unidos de América**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)****1. Albert W. GAROFALO** ✓
128 Adrian Avenue,
South San Francisco,
California 94080,
Estados Unidos de América**3. Andrei W. KONRADI** ✓
30 Victoria Road,
Burlingame,
California 94010,
Estados Unidos de América**5. Jenifer L. SMITH** ✓
512 Cortesi Avenue,
South San Francisco,
California 94080,
Estados Unidos de América**7. Xiaocong Michael YE** ✓
3360 Ramona Street,
Palo Alto,
California 94306,
Estados Unidos de América**2. Jacek J. JAGODZINSKI** ✓
1485 Kentfield Avenue,
Redwood City,
California 94061,
Estados Unidos de América**4. Christopher M. SEMKO** ✓
4993 Norris Road,
Fremont,
California 94536,
Estados Unidos de América**6. Ying-Zi XU** ✓
793 Cereza Drive,
Palo Alto,
California 94306,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2006/046039Publicación Internacional No. WO 2007/064914 A2Fecha: 1 de diciembre de 2006Fecha: 7 de junio de 2007

6

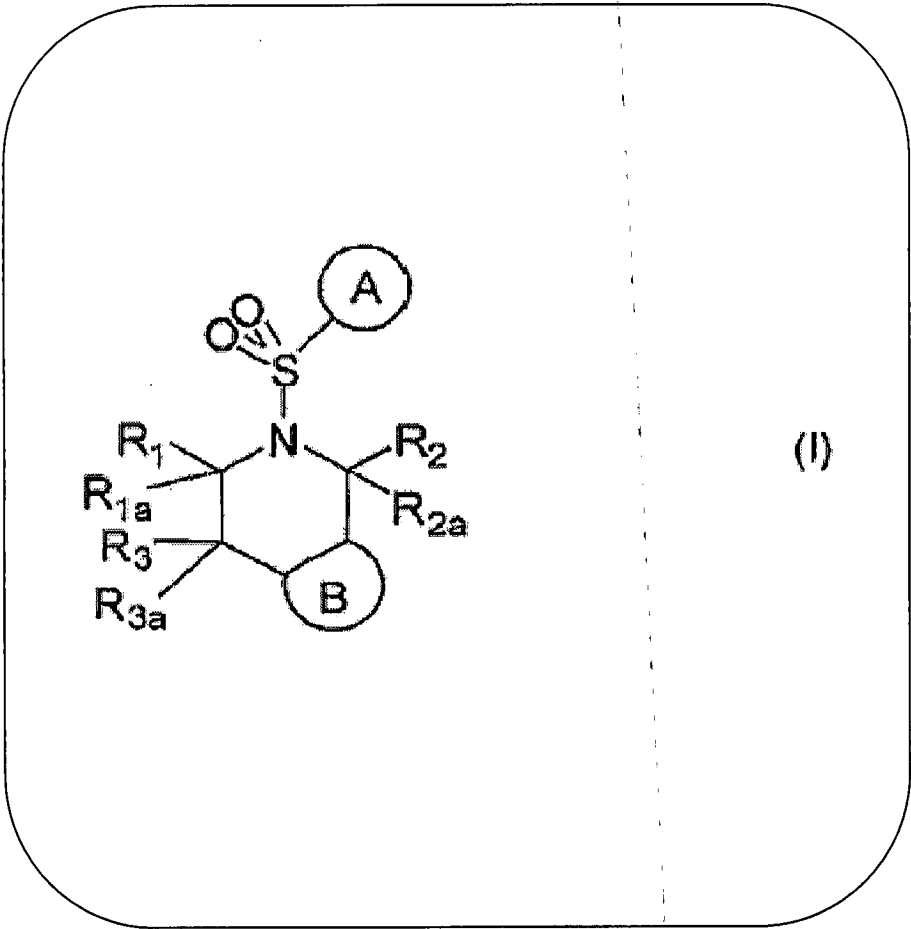
Título (54)**5-(ARILSULFONIL)-PIRAZOLOPIPERIDINAS**

21

7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 471/002</u> AGI K 31/416Z			
8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 1 de diciembre de 2005	(31) Número de Solicitud 60/741,366
9 Comprobante de pago No.: <u>08-50,242</u> Fecha: <u>23 de junio de 2008</u>			
10 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.oo. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☒ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/064914 A2

Descripción:

Páginas 147 en el idioma original

Páginas 247 en español

Reivindicaciones: Número (s) 20

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

REPRESENTACIÓN Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

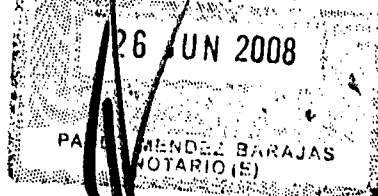
ELAN PHARMACEUTICALS, INC.

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

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis-
stros)-representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name, domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition protection to the consumer.



6

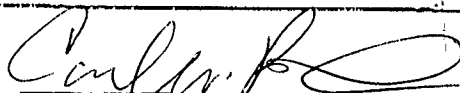
consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos;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

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

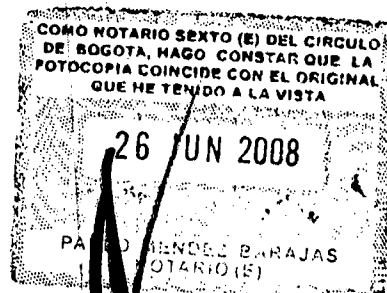
Dado y firmado hoy/Given and signed this September 2, 2005

en/in South San Francisco, CA 94080, USA

Firma/Signature



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



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

A los _____ días del mes de _____
de 200 _____ compareció(eron) ante mí,
Carl W. Battle, Senior Vice President,
Chief Intellectual Property Counsel

Quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en
representación de la Sociedad/compañía denominada
ELAN PHARMACEUTICALS, INC.

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que **ELAN PHARMACEUTICALS, INC.**

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de
acuerdo con las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
800 Gateway Boulevard, South San Francisco,
California 94080, Estados Unidos de América.

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) Carl W. Battle, Senior
Vice President, Chief Intellectual Property
está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder. Counsel

Ciudad _____
Estado _____
Hoy _____ de 200 _____

NOTARIO PÚBLICO O FUNCIONARIO AUTORIZADO — NOTARY PUBLIC OR ATTESTING OFFICIAL

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

NOTARIAL CERTIFICATION (CORPORATION)

On this _____ day of _____
200 _____ appeared before me
Carl W. Battle, Senior Vice President,
Chief Intellectual Property Counsel

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named
ELAN PHARMACEUTICALS, INC.

I certify:

1. That I have seen the following documents:*

- Articles of Incorporation

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That **ELAN PHARMACEUTICALS, INC.**

is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of The State of Delaware,
United States of America.

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
800 Gateway Boulevard, South San Francisco,
California 94080, United States of America.

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

2.4. That Mr.(Messrs.) Carl W. Battle, Senior Vice
President, Chief Intellectual Property Counsel

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney
City South San Francisco
State California

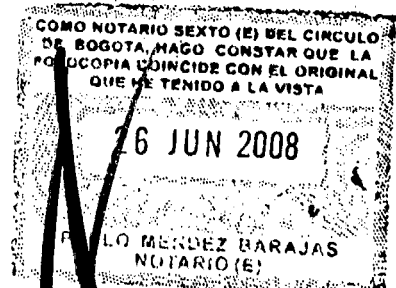
This _____ day of _____ 200 _____

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

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country: _____
This public document
- has been signed by: _____
- acting in the capacity of: _____
- bears the seal/stamp of: _____
Certified
- at: _____ 6. the _____
- by _____
- No. _____
- Seal/stamp _____ 10. Signature _____



State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

CERTIFIED

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

10. Signature

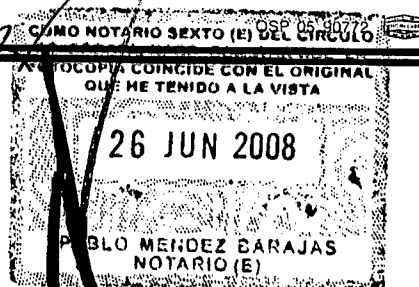


Pablo Mendez Barajas

Secretary of State



Al Lopez



CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

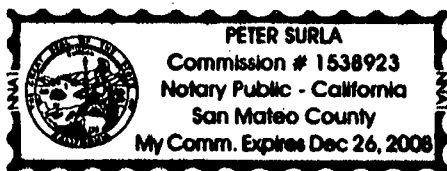
County of SAN MATEO

ss.

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

Name(s) of Signer(s)

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



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

WITNESS my hand and official seal.

Peter Surla
Signature of Notary Public

OPTIONAL

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

Description of Attached Document

Title or Type of Document: REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Document Date: N/A Number of Pages: 3

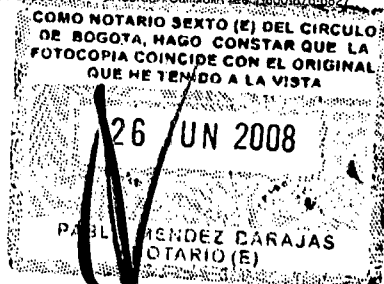
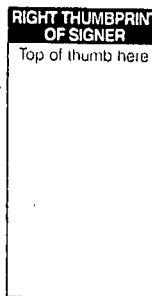
Signer(s) Other Than Named Above: N/A

Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: CARL W. BATTLE

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

Signer Is Representing: ELAN PHARMACEUTICALS, INC.



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States Of America

2. This public document has been signed by **LORRAINE F STRUNK**

3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**

4. bears the seal/stamp **LORRAINE F STRUNK, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA**

5. at Harrisburg, Pennsylvania

7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania

8. No : 200536342

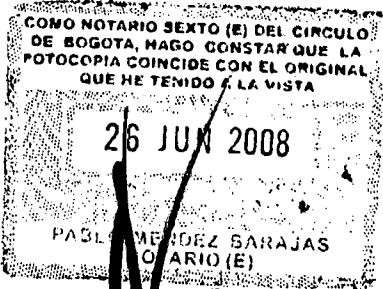
9. Seal/Stamp
- Certified

6. The 3rd day of October, 2005

10. Signature

Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés



(1)

CERTIFICATION OF AUTHORITY

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

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

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

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

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

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

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

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

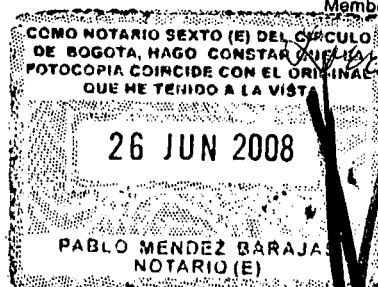
Signed this 6th of SEPTEMBER Of the year 2005.

Richard L. Collier
(name)
(Title)

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

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

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



12

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

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

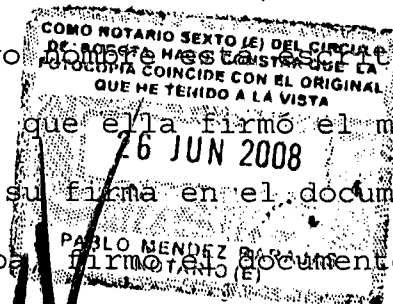
RECONOCIMIENTO MULTIPROPÓSITO DE CALIFORNIA

ESTADO DE CALIFORNIA, CONDADO DE SAN MATEO

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

Atestiguo mediante mi firma y sello oficial

Peter Surla



Sello: PETER SURLA, Cargo 1538923, notario público, California.
Condado de San Mateo. Mi cargo vence el 26 de diciembre de 2008.
Descripción del documento adjunto: Poder y representación.

Calidad reclamada por el firmante

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

El firmante representa a ELAN PHARMACEUTICALS, INC.

CERTIFICACIÓN DE AUTORIZACIÓN

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

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

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

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

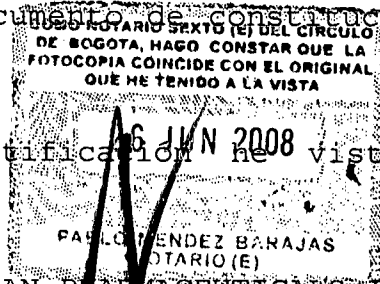
1.4. Que el objeto u objetos del presente poder están comprendidos dentro de los objetos sociales de la sociedad, de acuerdo con lo que se expone en el documento de constitución de dicha sociedad/entidad.

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

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

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

Firmado hoy 6 de septiembre de 2005.



Firmado: Richard Collier

Vicepresidente ejecutivo, abogado y secretario de Elan Pharmaceuticals Inc.

SELLO: ESTADO DE PENNSILVANIA

SELLO NOTARIAL, Lorraine F. Strunk, notario público

Upper Merion Twp. Condado de Montgomery

Mi cargo vence el 4 de abril de 2009

Miembro de la asociación de notarios de Pensilvania.

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

ESTADO DE CALIFORNIA

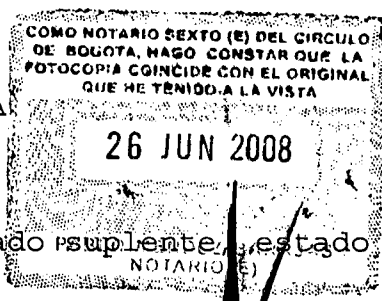
APOSTILLA:

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

- 1. Estados Unidos de América
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por PETER SURLA
- 3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE CALIFORNIA
- 4. lleva el sello de PETER SURLA NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE CALIFORNIA

CERTIFICADO

- 5. en SACRAMENTO, CALIFORNIA
- 6. el 3 de octubre de 2005
- 7. por el Secretario de estado suplente, estado de California
- 8. Número 257972
- 9. Sello:
- GRAN SELLO DEL ESTADO DE CALIFORNIA
- 10. Firma: (ILEGIBLE) secretario de estado de Ohio.



Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - INGLES
Res. 541 Febrero de 1990

APOSTILLA:

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

- 1. Estados Unidos de América

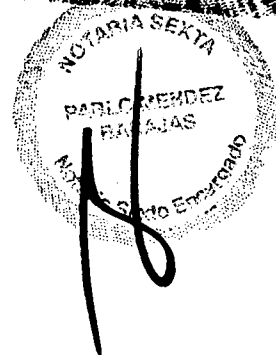
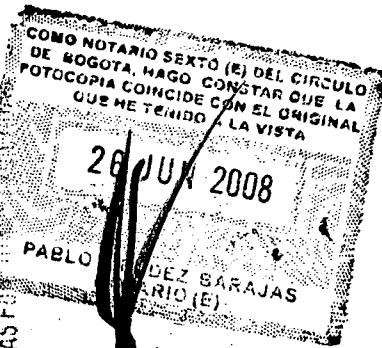
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 20 P 1:50

Guo
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

17/11/11
Eduardo Cabado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE EMPIEZA
LAS FUENTES DE INFORMACION



Este documento público

2. ha sido firmado por LORRAINE F STRUNK

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO

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

CERTIFICADO

5. en Harrisburg, Pensilvania

6. El 3 de octubre de 2005

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

8. Número 200536342

9. Sello: SECRETARIO DEL ESTADO DE PENSILVANIA

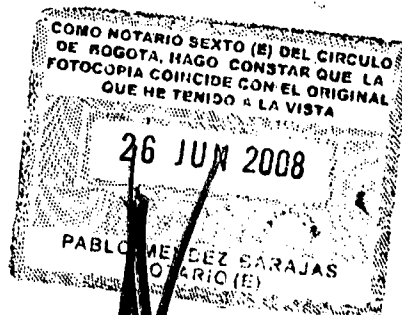
10. Firma: PEDRO A. CORTÉS.

COLO-13562-841-001-5

WPCL002G ID 7193

Bogotá, 20 de octubre de 2005.

Eduardo Calado
Eduardo Calado Higuera
•TRADUCTOR OFICIAL•
INGLES - ESPAÑOL - INGLES
Res. 541. Febrero de 1994



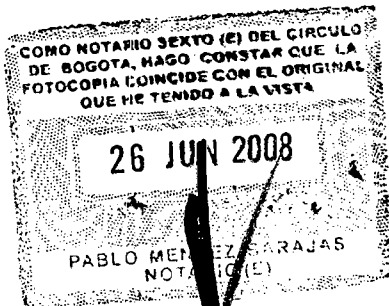
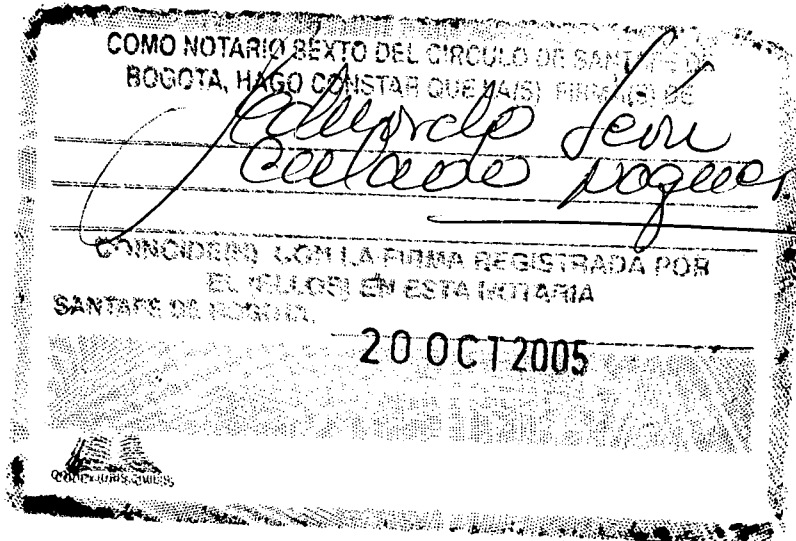
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 20 P 1:50

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

171118
Eduardo Calado
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 June 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/064914 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 471/02 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)

94306 (US). YE, Xiacong, Michael [US/US]; 3360
Ramona St., Palo Alto, CA 94306 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/046039

(74) Agent: CRAWFORD, Bradley, W.; McDonnell Boehnen
Hulbert & Berghoff LLP, 300 South Wacker Drive, Suite
3200, Chicago, IL 60606 (US).

(22) International Filing Date:

1 December 2006 (01.12.2006)

(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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/741,366 1 December 2005 (01.12.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELAN
PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 800 Gateway
Blvd., South San Francisco, CA 94080 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GAROFALO,
Albert, W. [US/US]; 128 Adrian Avenue, South San
Francisco, CA 94080 (US). JAGODZINSKI, Jacek,
J. [US/US]; 1485 Kentfield Avenue, Redwood City,
CA 94061 (US). KONRADI, Andrei, W. [US/US]; 30
Victoria Rd., Burlingame, CA 94010 (US). SEMKO,
Christopher, M. [US/US]; 4993 Norris Road, Fremont,
CA 94536 (US). SMITH, Jenifer, L. [US/US]; 512
Cortesi Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US).
XU, Ying-Zi [US/US]; 793 Cereza Drive, Palo Alto, CA

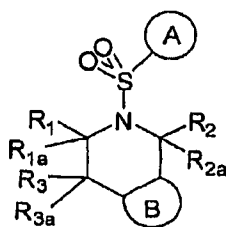
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

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

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

(54) Title: 5-(ARYLSULFONYL)-PYRAZOLOPIPERIDINES



(I)

(57) Abstract: The invention provides N-cyclic sulfonamido compounds of Formula (I) wherein A, B, R₁, R_{1a}, R₂, R_{2a}, R₃ and R_{3a} are as described in the specification. Compounds of Formula (I) are useful in treating or preventing cognitive disorders, such as Alzheimer's disease. The invention also encompasses pharmaceutical compositions comprising compounds of Formula (I), methods of preparing compounds of formula (I), and methods of treating cognitive disorders, such as Alzheimer's disease.

5-(Arylsulfonyl)-Pyrazolopiperidines

This application claims priority from U.S. Provisional Patent Application No. 60/741,366, filed on December 1, 2005, the disclosure of which is incorporated by reference in its entirety, for all purposes.

Background of the Invention

Field of the Invention

The invention relates to 5-(arylsulfonyl)-pyrazolopiperidine compounds, which inhibit gamma secretase and β -amyloid peptide release and/or its synthesis. Therefore, the N-cyclic sulfonamido compounds are useful in the prevention of cognitive disorders in patients susceptible to cognitive disorders and/or in the treatment of patients with cognitive disorders in order to inhibit further deterioration in their condition.

State of the Art

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

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

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

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

Several lines of evidence indicate that progressive cerebral deposition of β -amyloid peptide plays a seminal role in the pathogenesis of AD and can precede cognitive symptoms by years or decades. See, for example, Selkoe, *Neuron*, 6:487-498 (1991). The most important line of evidence is the discovery that missense DNA mutations at amino acid 717 of the 770-amino acid isoform of APP can be found in affected members but not unaffected members of several families with a genetically determined (familial) form of AD (Goate et al., *Nature*, 349:704-706 (1990); Chartier Harlan et al., *Nature*, 353:844-846 (1989); and Murrell et al., *Science*, 254:97-99 (1991).) Another such mutation, known as the Swedish variant, is comprised of a double mutation changing lysine⁵⁹⁵-methionine⁵⁹⁶ to asparagine⁵⁹⁵-leucine⁵⁹⁶ (with reference to the 695 isoform was found in a Swedish family) was reported in 1992 (Mullan et al., *Nature Genet.*, 1:345-347 (1992)). Genetic linkage analyses have demonstrated that these mutations, as well as certain other mutations in the APP gene, are the specific molecular cause of AD in the affected members of such families. In addition, a mutation at amino acid 693 of the 770-amino acid isoform of APP has been identified as the cause of the β -amyloid peptide deposition disease, HCHWA-D, and a change from alanine to glycine at amino acid 692 appears to cause a phenotype that resembles AD in some patients but HCHWA-D in others. The discovery of these and other mutations in APP in genetically based cases of AD prove that alteration of APP metabolism, and subsequent deposition of its β -amyloid peptide fragment, can cause AD.

Despite the progress which has been made in understanding the underlying mechanisms of AD and other β -amyloid peptide related diseases, there remains a need to

develop methods and compositions for treatment of the disease(s). Ideally, the treatment methods would advantageously be based on drugs which are capable of inhibiting β -amyloid peptide release and/or its synthesis *in vivo*.

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

Gamma secretase is recognized to be a multi-subunit complex comprised of the presenilins (PS1 or PS2), Nicastrin, Aph-1, and Pen 2 (De Strooper, B. (2003). "Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex." *Neuron* 38(1): 9-12; Edbauer, D., E. Winkler, J. T. Regula, B. Pesold, H. Steiner and C. Haass (2003). "Reconstitution of gamma-secretase activity." *Nat Cell Biol* 5(5): 486-8; Kimberly, W. T., M. J. LaVoie, B. L. Ostaszewski, W. Ye, M. S. Wolfe and D. J. Selkoe (2003). "Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2." *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(11): 6382-7). Much evidence indicates that PS comprises the catalytic moiety of the complex, while the other identified subunits are necessary for proper maturation and sub-cellular localization of the active enzyme complex (reviewed in De Strooper, B. (2003). "Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex." *Neuron* 38(1): 9-12.) Consistent with this hypothesis: PS knock-out mice exhibit significant reductions in β -amyloid production (De Strooper, B., P. Saftig, K. Craessaerts, H. Vanderstichele, G. Guhde, W. Annaert, K. Von Figura and F. Van Leuven (1998). "Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein." *Nature* 391(6665): 387-90; Haass, C. and D. J. Selkoe (1998). "Alzheimer's disease. A technical KO of amyloid-beta peptide." *Nature* 391(6665): 339-40; Herreman, A., L. Serneels, W. Annaert, D. Collen, L. Schoonjans and B. De Strooper (2000). "Total inactivation of gamma-secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells." *Nat Cell Biol* 2(7): 461-2); point mutations of putative active site aspartate residues in PS transmembrane domains inhibit β -amyloid production in cells in a dominant negative fashion (Wolfe, M. S., W. Xia, B. L. Ostaszewski, T. S. Diehl, W. T. Kimberly and D. J. Selkoe (1999). "Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin

endoproteolysis and gamma-secretase activity." *Nature* 398(6727): 513-7; Kimberly, W. T., W. Xia, T. Rahmati, M. S. Wolfe and D. J. Selkoe (2000). "The transmembrane aspartates in presenilin 1 and 2 are obligatory for gamma-secretase activity and amyloid beta-protein generation." *J Biol Chem* 275(5): 3173-8; active site directed substrate-based transition state isosteres designed to inhibit gamma secretase directly conjugate to PS (Esler, W. P., W. T. Kimberly, B. L. Ostaszewski, T. S. Diehl, C. L. Moore, J. Y. Tsai, T. Rahmati, W. Xia, D. J. Selkoe and M. S. Wolfe (2000). "Transition-state analogue inhibitors of gamma-secretase bind directly to presenilin-1." *Nat Cell Biol* 2(7): 428-34; Li, Y. M., M. Xu, M. T. Lai, Q. Huang, J. L. Castro, J. DiMuzio-Mower, T. Harrison, C. Lellis, A. Nadin, J. G. Neduveilil et al. (2000). "Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1." *Nature* 405(6787): 689-94; finally, allosteric gamma secretase inhibitors have likewise been demonstrated to bind directly to PS (Seiffert, D., J. D. Bradley, C. M. Rominger, D. H. Rominger, F. Yang, J. E. Meredith, Jr., Q. Wang, A. H. Roach, L. A. Thompson, S. M. Spitz et al. (2000). "Presenilin-1 and -2 are molecular targets for gamma-secretase inhibitors." *J Biol Chem* 275(44): 34086-91.)

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

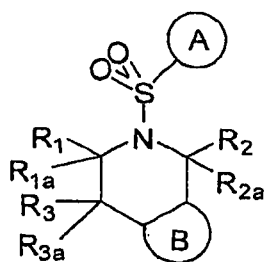
Disruption of Notch signaling via genetic knock-out (KO) results in embryonic lethal phenotype in mice (Swiatek, P. J., C. E. Lindsell, F. F. del Amo, G. Weinmaster and T. Gridley (1994). "Notch1 is essential for postimplantation development in mice." *Genes Dev* 8(6): 707-19; Conlon, R. A., A. G. Reaume and J. Rossant (1995). "Notch1 is required for the coordinate segmentation of somites." *Development* 121(5): 1533-45.) The Notch KO phenotype is very similar to the phenotype observed PS1 KO mice, and precisely reproduced by PS1/PS2 double KO mice (De Strooper et al. (1998). "Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein." *Nature* 391(6665):

387-90; Donoviel, D. B., A. K. Hadjantonakis, M. Ikeda, H. Zheng, P. S. Hyslop and A. Bernstein (1999). "Mice lacking both presenilin genes exhibit early embryonic patterning defects." *Genes Dev* 13(21): 2801-10; Herreman, A., L. Serneels, W. Annaert, D. Collen, L. Schoonjans and B. De Strooper (2000). "Total inactivation of gamma-secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells." *Nat Cell Biol* 2(7): 461-2.) This convergence of phenotypes observed in knock-out mice of either the substrate (Notch) or the enzyme (PS) suggests that inhibitors of gamma secretase that also inhibit Notch function may be limited as therapeutic agents owing to the importance of Notch function in adult tissues (Fortini, M. E. (2002). "Gamma-secretase-mediated proteolysis in cell-surface-receptor signaling." *Nat Rev Mol Cell Biol* 3(9): 673-84.) As APP knock-out mice develop normally and without an overt phenotype Zheng, H., M. Jiang, M. E. Trumbauer, R. Hopkins, D. J. Sirinathsinghji, K. A. Stevens, M. W. Conner, H. H. Slunt, S. S. Sisodia, H. Y. Chen et al. (1996). "Mice deficient for the amyloid precursor protein gene." *Ann N Y Acad Sci* 777: 421-6; Zheng, H., M. Jiang, M. E. Trumbauer, D. J. Sirinathsinghji, R. Hopkins, D. W. Smith, R. P. Heavens, G. R. Dawson, S. Boyce, M. W. Conner et al. (1995). "beta-Amyloid precursor protein-deficient mice show reactive gliosis and decreased locomotor activity." *Cell* 81(4): 525-31, the cumulative evidence, therefore, suggests that preferred gamma secretase inhibitors would have selectivity for inhibiting gamma secretase processing of APP over gamma secretase processing of Notch.

Summary of the Invention

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

Compounds of the formula:



(Formula I)

stereoisomers, tautomers, mixtures of stereoisomers and/or tautomers or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

the A-ring is aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, where each ring is optionally substituted at a substitutable position with halogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, hydroxyl, hydroxyalkyl, CN,

72

aryloxy, arylalkyloxy, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-\text{NR}'\text{R}''$, C_1-C_6 alkanoyl, $\text{C}_0-\text{C}_3\text{alkyl}-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, heteroaryl, heterocycloalkyl, aryl, arylalkyl, or $-\text{SO}_2-\text{NR}'\text{R}''$, where each R' and R'' is independently H or C_1-C_6 alkyl or R' and R'' with the atom to which they are attached may form a 3-8 membered ring optionally including an additional heteroatom such as N, O or S;

the B-ring is a heteroaryl or heterocycloalkyl ring, each of which is optionally substituted at a substitutable position with a group that is independently C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkoxy, amino, C_1-C_6 alkylamino, C_1-C_6 dialkylamino, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}'$, hydroxyl, hydroxyalkyl, halo, C_1-C_2 haloalkyl, C_1-C_2 haloalkoxy, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{alkylOC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, oxo, CN, or $\text{C}_0-\text{C}_1\text{alkylaryl}$, where the aryl is optionally substituted with 1-5 groups independently selected from halogen, C_1-C_6 alkyl, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, C_1-C_6 alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, NO_2 , aryloxy, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, C_1-C_6 alkanoyl, pyridyl, phenyl, and $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$; and

R_1 , R_{1a} , R_2 , and R_{2a} , are independently hydrogen, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, where the alkenyl group is optionally substituted with one or more halogens; C_2-C_6 alkynyl, $\text{C}_3-\text{C}_6\text{cycloalkyl}$, $\text{C}_3-\text{C}_6\text{cycloalkylC}_1-\text{C}_6\text{-alkyl}$, aryl, aryl C_1-C_6 alkyl, heteroaryl, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{CONR}'\text{R}''$, C_1-C_6 haloalkyl, where the haloalkyl group is optionally substituted with C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_4 haloalkoxyalkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkanoyl, aryloxy C_1-C_6 alkyl, heteroaryloxy C_1-C_6 alkyl, $-\text{C}_0-\text{C}_6$ alkyl- $\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}_0-\text{C}_6$ alkyl- $\text{NR}'\text{R}''$, hydroxyl, or $-\text{C}_0-\text{C}_6$ alkyl- $\text{OC}(\text{O})$ -heterocycloalkyl, wherein each aryl, heteroaryl, and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkanoyl, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, hydroxyl, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl;

R_3 , and R_{3a} are independently hydrogen, halogen, C_1-C_6 alkyl, OH, or $\text{NR}'\text{R}''$;

R_1 , and R_{1a} , or R_2 and R_{2a} or R_3 and R_{3a} combined form $=\text{O}$ or $=\text{N}-\text{OR}$, where R is hydrogen, C_1-C_6 alkyl, aryl (such as phenyl) or arylalkyl (such as benzyl or phenethyl); or

R_1 , and R_{1a} , or R_2 and R_{2a} or R_3 and R_{3a} together with the carbon to which they are attached form C_3-C_6 cycloalkyl group wherein one of the carbons is optionally replaced with a heteroatom selected from N, O or S and wherein said ring may be optionally substituted with C_1-C_6 alkyl; or

R_1 and R_3 form a double bond.

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

The invention also provides a method of treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI) and preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, age related macular degeneration or diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease and who is in need of such treatment which comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I).

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

Detailed Description of the Invention

As described above, the invention provides compounds of Formula I.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 2, i.e., compounds of Formula I wherein

the A-ring is phenyl or naphthyl, which is optionally substituted at a substitutable position with halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, hydroxyl, hydroxyalkyl, CN, phenyloxy, benzyloxy, $-SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-NR'R''$, C_1 - C_6 alkanoyl, pyridyl, phenyl, benzyl, or $-SO_2-NR'R''$, where each R' and R'' is independently H or C_1 - C_6 alkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 3, i.e., compounds of Formula I wherein

the B-ring is pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, isoxazolyl, indolyl, pyrimidyl, or pyridyl, each of which is optionally substituted at a substitutable position with a group that is independently C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, amino, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ dialkylamino, C₁-C₆ alkylthio, halo, C₁-C₂ haloalkyl, C₁-C₂ haloalkoxy, or C₀-C₁ alkyl phenyl, are optionally substituted with 1 to 5 groups that are independently halogen, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, C₁-C₆ alkanoyl, -NR'R'', -CO₂R', -CONR'R'', CN or NO₂.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 4, i.e., compounds of Formula I wherein

R₁ is C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl C₁-C₆ alkyl, phenyl, biphenyl, phenylC₁-C₆ alkyl, pyridyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, quinoliny, isoquinoliny, quinoxaliny, quinazoliny, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyrimidyl, -CO₂R', -CONR'R'', C₁-C₆ haloalkyl, hydroxy C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, phenyloxyC₁-C₆ alkyl, naphthyloxyC₁-C₆ alkyl, pyridyloxy C₁-C₆ alkyl, benzofuranyloxy C₁-C₆ alkyl, benzothienyloxy C₁-C₆ alkyl, quinolinyloxy C₁-C₆ alkyl, isoquinolinyloxy C₁-C₆ alkyl, quinoxalinyloxy C₁-C₆ alkyl, quinazolinyloxy C₁-C₆ alkyl, -C₀-C₆ alkyl-OC(O)NR'R'', -C₀-C₆ alkyl-NR'R'', hydroxyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-piperidinyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-pyrrolidinyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-morpholinyl, wherein each aryl, heteroaryl, and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₆ alkanoyl, -C(O)NR'R'', -NR'R'', -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 4a, i.e., compounds of Formula I wherein

R₂ and R_{2a}, are independently hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, where the alkenyl group is optionally substituted with one or more halogens; C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ cycloalkylC₁-C₆ alkyl, phenyl, naphthyl, phenylC₁-C₆ alkyl, naphthylC₁-C₆ alkyl, pyridyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazolyl, -CO₂R', CONR'R'', C₁-C₆ haloalkyl, where the haloalkyl group is optionally substituted with C₁-C₄ alkoxy; C₁-C₄ haloalkoxyalkyl, hydroxy C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkanoyl, phenyloxyC₁-C₆ alkyl, naphthyloxyC₁-C₆ alkyl, pyridyloxy C₁-C₆ alkyl, pyrimidyloxy C₁-C₆ alkyl, thienyloxy C₁-C₆ alkyl, pyrrolyloxy C₁-C₆ alkyl, thiazolyloxy C₁-C₆ alkyl, -C₀-C₆ alkyl-OC(O)NR'R'', -C₀-C₆ alkyl-NR'R'', hydroxyl, or -C₀-C₆ alkyl-OC(O)-heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl,

25

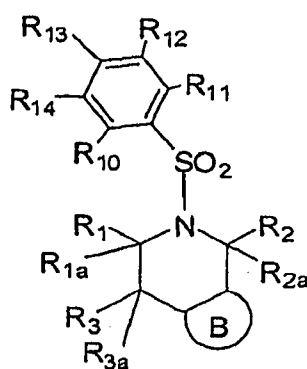
wherein each aryl, heteroaryl, and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 5, i.e., compounds of formula 4 where

the A-ring is phenyl or naphthyl, each of which is optionally substituted at a substitutable position with halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, hydroxyl, CN, phenoxy, benzyloxy, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R'', C₁-C₆ alkanoyl, pyridyl, phenyl, or -SO₂-NR'R'', where each R' and R'' is independently H or C₁-C₆ alkyl; and

the B-ring is pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, triazolopyrimidyl, imidazopyrimidyl, pyrazolopyrimidyl, isoxazolyl, indolyl, pyrimidyl, or pyridyl, each of which is optionally substituted at a substitutable position with a group that is independently C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, amino, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ dialkylamino, C₁-C₆ alkylthio, halo, C₁-C₂ haloalkyl, C₁-C₂ haloalkoxy, benzyl or phenyl, where the cyclic portions of the benzyl or phenyl groups are optionally substituted with 1 to 5 groups that are independently halogen, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, C₁-C₆ alkanoyl, -NR'R'', -CO₂R', -CONR'R'', CN or NO₂.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 6, i.e., compounds of formula 5 having the formula:



Formula 6

wherein,

R_{12} is H, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkyl, or CN;

R_{13} is H, halogen, C_1 - C_6 alkyl optionally substituted with $-CO_2$ -(C_1 - C_6 alkyl), C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 haloalkoxy, CN, aryloxy, isocyanato, $-SO_2$ -(C_1 - C_6 alkyl), $-NR'R''$, C_1 - C_6 alkanoyl, pyridyl, or phenyl; or

R_{14} is H, C_1 - C_4 alkyl, $-SO_2$ - $NR'R''$, or halogen;

where R' and R'' are independently H or C_1 - C_6 alkyl; or

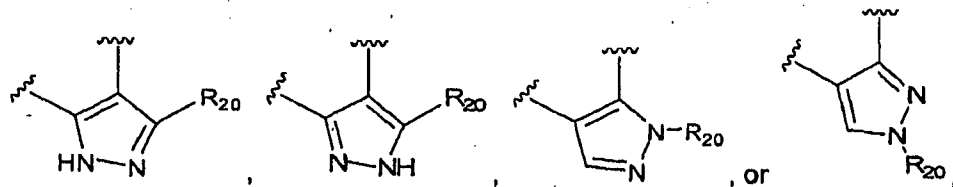
R_{13} and R_{14} and the carbons to which they are attached form a benzo ring; or

R_{10} and R_{11} at each occurrence are independently H, halogen, or C_1 - C_6 alkyl, where the alkyl is optionally substituted with a phenyl, where the phenyl is optionally substituted with 1 to 5 groups that are independently halogen, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_4 haloalkyl, C_1 - C_4 haloalkoxy, CN or NO_2 ; or

R_{10} , R_{14} , and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

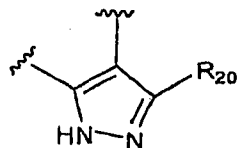
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 6-1, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring is pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, isoxazolyl, pyrimidyl, or pyridyl, each of which is unsubstituted.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 6-2, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring has the formula:



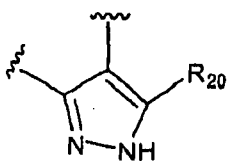
wherein R_{20} is H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, amino, C_1 - C_6 alkylamino, C_1 - C_6 dialkylamino, C_1 - C_6 alkythio, halo, CF_3 , or phenyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 6-3, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring has the formula:



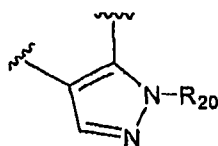
wherein R_{20} is H, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, amino, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, C_1 - C_4 alkythio, halo, CF_3 , or phenyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 6-4, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring has the formula:

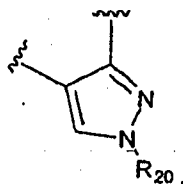


wherein R_{20} is H, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, amino, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, C_1 - C_4 alkythio, halo, CF_3 , or phenyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 6-5, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring has the formula:

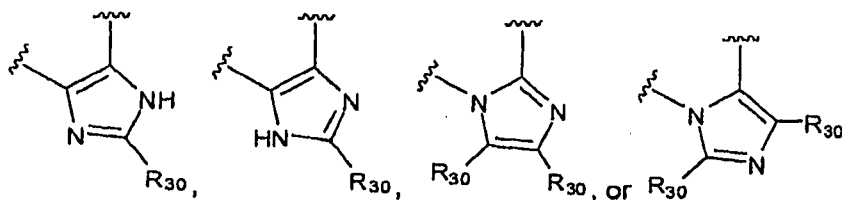


In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 6-6, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring has the formula:



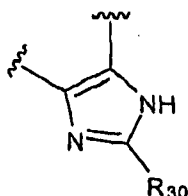
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 6-6a, i.e., compounds according to any one of formulas 6-3, 6-4, 6-5, or 6-6, where R_{20} is H, or C_1 - C_6 alkyl. In another embodiment, R_{20} is phenyl. In still another embodiment, when the R_{20} group is attached to a carbon, R_{20} is C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkythio, halo, CF_3 , or phenyl. In yet another embodiment, R_{20} is H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 6-7, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring has the formula:



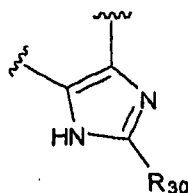
wherein R_{30} is H, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, amino, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, C_1 - C_4 alkythio, halo, CF_3 , or phenyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 6-8, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring has the formula:



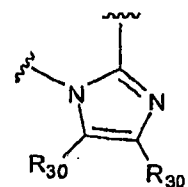
wherein R_{30} is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 6-9, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring has the formula:



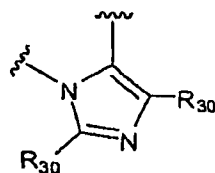
wherein R_{30} is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 6-10, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring has the formula:



wherein R_{30} is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 6-11, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring has the formula:

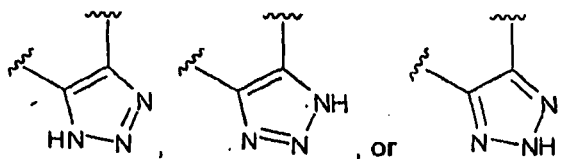


wherein R_{30} is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

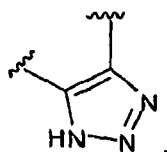
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 6-11a, i.e., compounds according to any one of formulas 6-8, 6-9, or 6-10, where R_{30} is H, or C₁-C₆ alkyl. In another embodiment, R_{30} is phenyl. In still another embodiment, when the R_{30} group is attached to a carbon, R_{30} is C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl. In yet another embodiment, R_{30} is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 6-11b, i.e., compounds according to any one of formulas 6-8, 6-9, or 6-10, where R_{30} is amino, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino.

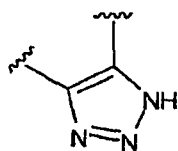
In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 6-12, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring has the formula:



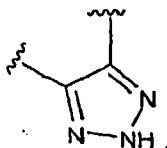
In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 6-13, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring has the formula:



In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 6-14, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring has the formula:



In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 6-15, i.e., compounds of formula 6 wherein the B-ring has the formula:



In still another aspect, the invention provides compounds of formula 7, i.e., compounds of formula 6 or any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15 wherein R_1 is C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_3 - C_6 cycloalkylalkyl, phenyl, biphenyl, phenyl- C_1 - C_6 alkyl (such as benzyl or phenethyl), phenyloxy- C_1 - C_6 alkyl, or naphthyloxy- C_1 - C_6 alkyl, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7a, i.e., compounds of formula 7, wherein R_2 is hydrogen, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, where the alkenyl group is optionally substituted with one or more halogens; C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_3-C_6 cycloalkyl- C_1-C_6 alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl- C_1-C_6 alkyl, naphthyl- C_1-C_6 alkyl, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkanoyl, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7b, i.e., compounds of formula 7, wherein R_2 is hydrogen, pyridyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazolyl, pyridyloxy C_1-C_6 alkyl, pyrimidyloxy C_1-C_6 alkyl, thienyloxy C_1-C_6 alkyl, pyrrolyloxy C_1-C_6 alkyl, or thiazolyloxy C_1-C_6 alkyl, or $-C_0-C_6$ alkyl- $OC(O)$ -heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein each heteroaryl and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkanoyl, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7c, i.e., compounds of formula 7, wherein R_2 is hydrogen, $-CO_2R'$, $CONR'R''$, C_1-C_6 haloalkyl, where the haloalkyl group is optionally substituted with C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_4 haloalkoxyalkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkanoyl, phenyloxy C_1-C_6 alkyl, naphthyloxy C_1-C_6 alkyl, $-C_0-C_6$ alkyl- $OC(O)NR'R''$, or $-C_0-C_6$ alkyl- $NR'R''$, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkanoyl, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and where R' and R'' are independently H or C_1-C_6 alkyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7d, i.e., compounds of formula 7, wherein R_2 is hydrogen, or $-C_0-C_6$ alkyl- $OC(O)$ -heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkanoyl, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$,

-NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-1, i.e., compounds of formula 6 or any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R₁ is pyridyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, pyridyloxy C₁-C₆ alkyl, benzofuranyloxy C₁-C₆ alkyl, benzothienyloxy C₁-C₆ alkyl, quinolinylloxy C₁-C₆ alkyl, isoquinolinylloxy C₁-C₆ alkyl, quinoxalinyloxy C₁-C₆ alkyl, quinazolinylloxy C₁-C₆ alkyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O) NR'R", -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-piperidinyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-pyrrolidinyl, or -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-morpholinyl, wherein each heteroaryl, and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-1a, i.e., compounds of formula 7-1, wherein R₂ is hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, where the alkenyl group is optionally substituted with one or more halogens; C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₃-C₆cycloalkylC₁-C₆ alkyl, phenyl, naphthyl, phenylC₁-C₆ alkyl, naphthylC₁-C₆ alkyl, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-1b, i.e., compounds of formula 7-1, wherein R₂ is hydrogen, pyridyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazolyl, pyridyloxy C₁-C₆ alkyl, pyrimidyloxy C₁-C₆ alkyl, thienyloxy C₁-C₆ alkyl, pyrrolyloxy C₁-C₆ alkyl, or thiazolyloxy C₁-C₆ alkyl, or -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein each heteroaryl and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-1c, i.e., compounds of formula 7-1, wherein R₂ is hydrogen, -CO₂R', CONR'R", C₁-C₆ haloalkyl,

where the haloalkyl group is optionally substituted with C₁-C₄ alkoxy; C₁-C₄ haloalkoxyalkyl, hydroxy C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkanoyl, phenyloxyC₁-C₆ alkyl, naphthyloxyC₁-C₆ alkyl, -C₀-C₆ alkyl-OC(O)NR'R", or -C₀-C₆ alkyl-NR'R" wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and where R' and R" are independently H or C₁-C₆ alkyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-1d, i.e., compounds of formula 7-1, wherein R₂ is hydrogen, or -C₀-C₆ alkyl-OC(O)-heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-2, i.e., compounds of formula 7-1, 7-1a, 7-1b, 7-1c, or 7-1d, wherein R₁ is pyridyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalyl, or quinazolinyl, wherein each heteroaryl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-3, i.e., compounds of formula 7-1, 7-1a, 7-1b, 7-1c, or 7-1d, wherein R₁ is pyridyloxy C₁-C₆ alkyl, benzofuranyloxy C₁-C₆ alkyl, benzothienyloxy C₁-C₆ alkyl, quinolinylloxy C₁-C₆ alkyl, isoquinolinylloxy C₁-C₆ alkyl, quinoxalylloxy C₁-C₆ alkyl, or quinazolinylloxy C₁-C₆ alkyl, wherein each heteroaryl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-4, i.e., compounds of formula 7-1, 7-1a, 7-1b, 7-1c, or 7-1d, wherein R₁ is -C₀-C₆ alkyl-OC(O)NR'R", -C₀-C₆ alkyl-NR'R", -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-piperidinyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-pyrrolidinyl, or -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-morpholinyl, wherein each heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or

more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-5, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R₁ is -CO₂R', -CONR'R'', C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ hydroxyalkyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H. In one embodiment, R₁ is as defined above and R₂ is H. In another embodiment, R₁ is as defined above and R₂ is methyl, ethyl, or cyclopropyl. In still another embodiment, R₁ is as defined above and R₂ is C₁-C₄ hydroxyalkyl. In a further embodiment, R₁ and R₂ are independently -CO₂-C₁-C₄ alkyl. In another embodiment, R₁ and R₂ are independently C₁-C₂ hydroxyalkyl. In yet another embodiment, R₁ is C₁-C₂ hydroxyalkyl and R₂ is methyl or ethyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 7-6, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R₁ is H or C₁-C₆ alkoxy, R₂ is H or C₁-C₆ alkoxy, and R_{1a} and R_{2a} are both H. In one embodiment, R₁ is C₁-C₆ alkoxy and R₂ is H or C₁-C₆ alkoxy. In another embodiment R₁ and R₂ are independently C₁-C₆ alkoxy. In yet another embodiment R₁ and R₂ are both H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-7, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R₁ and R₂ are both C₂-C₄ alkenyl optionally substituted with one or more halogens (such as F or Cl), and R_{1a} and R_{2a} are both H. In one embodiment, R₁ and R₂ are the same. In a further embodiment, R₁ and R₂ are both C₂ alkenyl substituted with two halogens (such as F). R₁ and R₂ may be cis or trans relative to each other.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-8, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R₁ and R₂ are both C₁-C₂ haloalkyl and R_{1a} and R_{2a} are both H. R₁ and R₂ may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R₁ and R₂ are the same and are -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, CF₃, or -CF₂CH₃.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-9, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R₁ and R₂ are both benzyl or phenethyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R₁ and R₂ may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R₁ and R₂ are both benzyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-10, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R_1 and R_2 are both H or C_1 - C_4 alkyl and R_{1a} and R_{2a} are both H. R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R_1 and R_2 are both methyl. In another embodiment, both R_1 and R_2 are both isopropyl. In still another embodiment, one of R_1 and R_2 is methyl while the other is isopropyl. In yet another embodiment, both of R_1 and R_2 are ethyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-11, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R_1 is H, C_1 - C_4 alkyl, benzyl, phenethyl, or phenyl, where the phenyl portions of R_1 are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1 - C_4 alkyl, or C_1 - C_4 alkoxy and R_2 is H or C_1 - C_4 alkyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other.

In one aspect, the invention provides compounds of formula 7-12, i.e., compounds of formula 7-11 where, R_2 is H and R_1 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), or R_1 is H and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, only one of R_1 and R_2 is isopropyl. In another embodiment, only one of R_1 and R_2 is ethyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 7-13, i.e., compounds of formula 7-11 where, R_2 is H and R_1 is phenyl substituted with one or two halogens (such as F or Cl), or R_1 is H and R_2 is phenyl substituted with one or two halogens (such as F or Cl).

In one aspect, the invention provides compounds of formula 7-14, i.e., compounds of formula 7-11 where, R_2 is H and R_1 is benzyl substituted with one or two groups that are independently halogen (such as F or Cl), methyl, ethyl, methoxy, or ethoxy.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-15, i.e., compounds of formula 7-11 where, R_2 is methyl or ethyl, and R_1 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R_1 and R_2 are both ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-16, i.e., compounds of formula 7-11 where, R_2 is methyl or ethyl, and R_1 is phenyl substituted with one or two halogens (such as F or Cl).

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-17, i.e., compounds of formula 7-11 where, R_2 is methyl or ethyl, and R_1 is benzyl substituted with one or two groups that are independently halogen (such as F or Cl), methyl, ethyl, methoxy, or ethoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-18, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R_1 and R_2 are independently H

35

or $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ alkyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R_1 is $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_2$ alkyl and R_2 is H. In another embodiment, R_1 is $-\text{CO}_2\text{-Et}$ and R_2 is H. In still another embodiment, R_1 is H and R_2 is $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_2$ alkyl. In yet another embodiment, R_1 and R_2 are both $-\text{CO}_2\text{-Et}$.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-19, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R_1 and R_3 form a double bond and R_{1a} and R_{3a} are both H. In one embodiment, R_2 is H. In another embodiment, R_2 is $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ alkyl. In yet another embodiment, R_2 is $-\text{CO}_2\text{-Et}$. In still another embodiment, R_2 is methyl or ethyl. In still yet another embodiment, R_2 is thiazolyl, pyridyl or pyrimidyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 7-20, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R_1 is pyridyl, pyrimidyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cycloalkyl, or thienyl, R_2 is H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, or $\text{C}_3\text{-C}_6$ cycloalkyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 7-21, i.e., compounds of formula 7-20 where, R_1 is pyridyl and R_2 is H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-22, i.e., compounds of formula 7-20 where, R_1 is pyridyl and R_2 is methyl or ethyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 7-23, i.e., compounds of formula 7-20 where, R_1 is pyridyl and R_2 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl. In another embodiment, R_2 is C_3 cycloalkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 7-24, i.e., compounds of formula 7-20 where, R_1 is pyrimidyl and R_2 is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-25, i.e., compounds of formula 7-20 where, R_1 is pyrimidyl and R_2 is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-26, i.e., compounds of formula 7-20 where, R_1 is pyrimidyl and R_2 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 7-27, i.e., compounds of formula 7-20 where, R_1 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl and R_2 is H.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 7-28, i.e., compounds of formula 7-20 where, R_1 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl and R_2 is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-29, i.e., compounds of formula 7-20 where, R_1 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl and R_2 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl. In one embodiment one of R_1 and R_2 is C_3 cycloalkyl. In another embodiment, both of R_1 and R_2 are C_3 cycloalkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 7-30, i.e., compounds of formula 7-20 where, R_1 is thienyl and R_2 is H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-31, i.e., compounds of formula 7-20 where, R_1 is thienyl and R_2 is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-32, i.e., compounds of formula 7-20 where, R_1 is thienyl and R_2 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl. In one embodiment, R_2 is C_3 cycloalkyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 7-33, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R_2 is pyridyl, pyrimidyl, $-CO_2-C_1-C_4$ alkyl, C_1-C_4 alkyl, $-C_1-C_4$ alkyl- $OC(O)NR'R''$, benzimidazolyl, thiazolyl, or imidazolyl, and R_1 is H, methyl, or ethyl; where R' and R'' are independently H or C_1-C_4 alkyl. When R_1 is methyl or ethyl, R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 7-34, i.e., compounds of formula 7-33 where, R_2 is pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, benzimidazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_2 is thiazolyl and R_1 is H. In another embodiment, R_2 is thiazolyl and R_1 is methyl or ethyl. In still another embodiment, R_2 is pyridyl and R_1 is H. In another embodiment, R_2 is pyridyl and R_1 is methyl or ethyl. In yet another embodiment, R_2 is pyrimidyl and R_1 is H. In another embodiment, R_2 is pyrimidyl and R_1 is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-35, i.e., compounds of formula 7-33 where, R_2 is $-CO_2-Me$ or $-CO_2-Et$.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-36, i.e., compounds of formula 7-33 where, R_2 is methyl, ethyl, or propyl (either n or iso).

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-37, i.e., compounds of formula 7-33 where, R_2 is $-CH_2-OC(O)NR'R''$, where R' and R'' are independently H or C_1-C_2 alkyl. In one embodiment, R_1 is H. In another embodiment, R_1 is ethyl.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 7-38, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R_2 and R_{2a} combine to form oxo.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 7-39, i.e., compounds of formula 7-38 where, R_1 is H, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, or $-C_1-C_4$ alkyl- $OC(O)NR'R''$, where R' and R'' are independently H or C_1-C_4 alkyl, and R_{1a} is H.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 7-40, i.e., compounds of formula 7-38 where, R_1 is H, methyl or ethyl. In one embodiment, R_1 is H. In another embodiment, R_1 is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-41, i.e., compounds of formula 7-38 where, R_1 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl. In one embodiment, R_1 is C_3 cycloalkyl. In another embodiment, R_1 is C_5 or C_6 cycloalkyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-42, i.e., compounds of formula 7-38 where, R_1 is $-C_1-C_2$ alkyl-OC(O)NR'R'', where R' and R'' are independently H, methyl, or ethyl.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 7-43, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R_3 is NR'R'', OH, halogen, R_{3a} is H or halogen; or R_3 and R_{3a} combine to form oxo, =N-OH, or =N-O- C_1-C_4 alkyl. R_1 is H, pyridyl, pyrimidyl, C_1-C_4 alkyl; R_2 is H, C_1-C_4 alkyl, pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-44, i.e., compounds of formula 7-43 where, R_3 is NR'R''; R_{3a} is H; and R_1 and R_2 are independently methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R_1 and R_2 are the same, and they are cis, relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are the same, and they are trans, relative to each other. In still another embodiment R_1 is methyl or ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other. In another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-45, i.e., compounds of formula 7-43 where, R_3 is NR'R''; R_{3a} is H; and R_1 is H, methyl, ethyl or propyl (n or iso); and R_2 is H, pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_1 is H and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R_1 is H and R_2 is thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_1 is methyl, ethyl or propyl (n or iso) and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R_1 is methyl, ethyl or propyl (n or iso) and R_2 is thiazolyl, or imidazolyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-46, i.e., compounds of formula 7-43 where, R_3 is NR'R''; R_{3a} is H; and R_1 is pyridyl or pyrimidyl; and R_2 is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-47, i.e., compounds of formula 7-43 where, R_3 is NR'R''; R_{3a} is H; R_1 is pyridyl, or pyrimidyl; and R_2 is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-48, i.e., compounds of formula 7-43 where R_1 is H and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R_2 is methyl. In yet another embodiment R_2 is ethyl. In another embodiment R_2 is propyl (n or iso).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-49, i.e., compounds of formula 7-43 where R_2 is H and R_1 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R_1 is methyl. In yet another embodiment R_1 is ethyl. In another embodiment R_1 is propyl (n or iso).

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-50, i.e., compounds of formula 7-43 where, R_3 is halogen; R_{3a} is H or halogen; and R_1 and R_2 are independently methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R_1 and R_2 are the same, and they are cis, relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are the same, and they are trans, relative to each other. In still another embodiment R_1 is methyl or ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other. In another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other. In still another embodiment R_3 and R_{3a} are the same. When R_3 and R_{3a} are the same, they may both be F.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-51, i.e., compounds of formula 7-43 where, R_3 is OH; R_{3a} is H; and R_1 and R_2 are independently methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R_1 and R_2 are the same, and they are cis, relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are the same, and they are trans, relative to each other. In still another embodiment R_1 is methyl or ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other. In another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 7-52, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R_3 and R_{3a} combine to form oxo, =N-OH, or =N-O-C₁-C₄ alkyl; R_1 is H, pyridyl, pyrimidyl, C₁-C₄ alkyl (methyl, ethyl), or C₃-C₈

cycloalkyl; R₂ is H, C₁-C₄ alkyl (methyl, ethyl, isopropyl), pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-53, i.e., compounds of formula 7-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form oxo; and R₁ is C₃-C₆ cycloalkyl, pyridyl or pyrimidyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-54, i.e., compounds of formula 7-53 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl. In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, R₁ and R₂ are cis relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is H. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-55, i.e., compounds of formula 7-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form oxo; and R₁ is H or C₁-C₄ alkyl (such as methyl, ethyl or isopropyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-56, i.e., compounds of formula 7-55 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl. In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, when R₁ is C₁-C₄ alkyl, then R₁ and R₂ are cis relative to each other. In still another embodiment, when R₁ is C₁-C₄ alkyl, then R₁ and R₂ are trans relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are the same, and are methyl or ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-57, i.e., compounds of formula 7-52 where, R₁ and R₂ are both H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-58, i.e., compounds according to either formula 7-53 or 7-55 where, R₂ is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R₂ is thiazolyl, or imidazolyl. In still another embodiment, when R₁ is not H, then R₁ and R₂ are cis relative to each other. In still another embodiment, when R₁ is not H, then R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-59, i.e., compounds of formula 7-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form =N-OH; and R₁ is C₃-C₆ cycloalkyl, pyridyl or pyrimidyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-60, i.e., compounds of formula 7-59 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl.

In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, R₁ and R₂ are cis relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is H. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-61, i.e., compounds of formula 7-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form =N-OH; and R₁ is H or C₁-C₄ alkyl (such as methyl, ethyl or isopropyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-62, i.e., compounds of formula 7-61 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl. In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, when R₁ is C₁-C₄ alkyl, then R₁ and R₂ are cis relative to each other. In still another embodiment, when R₁ is C₁-C₄ alkyl, then R₁ and R₂ are trans relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are the same, and are methyl or ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-63, i.e., compounds according to either formula 7-59 or 7-61 where, R₂ is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R₂ is thiazolyl, or imidazolyl. In still another embodiment, when R₁ is not H, then R₁ and R₂ are cis relative to each other. In still another embodiment, when R₁ is not H, then R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-64, i.e., compounds of formula 7-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form =N-O-C₁-C₄ alkyl; and R₁ is C₃-C₆ cycloalkyl, pyridyl or pyrimidyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-65, i.e., compounds of formula 7-64 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl. In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, R₁ and R₂ are cis relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is H. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-66, i.e., compounds of formula 7-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form =N-O-C₁-C₄ alkyl; and R₁ is H or C₁-C₄ alkyl (such as methyl, ethyl or isopropyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 7-67, i.e., compounds of formula 7-66 where, R_2 is H, C_1 - C_4 alkyl. In one embodiment, R_2 is methyl. In another embodiment, R_2 is ethyl, in still another embodiment, R_2 is isopropyl. In still another embodiment, when R_1 is C_1 - C_4 alkyl, then R_1 and R_2 are cis relative to each other. In still another embodiment, when R_1 is C_1 - C_4 alkyl, then R_1 and R_2 are trans relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are the same, and are methyl or ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-68, i.e., compounds according to either formula 7-64 or 7-66 where, R_2 is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R_2 is thiazolyl, or imidazolyl. In still another embodiment, when R_1 is not H, then R_1 and R_2 are cis relative to each other. In still another embodiment, when R_1 is not H, then R_1 and R_2 are trans relative to each other. In still another embodiment, R_1 is pyrimidyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In yet still another embodiment, R_1 is pyridyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 7-69, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R_1 is pyridyl, pyrimidyl, $-CO_2$ - C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkyl, $-C_1$ - C_4 alkyl- $OC(O)NR'R''$, benzimidazolyl, thiazolyl, or imidazolyl, and R_2 is H, methyl, or ethyl; where R' and R'' are independently H or C_1 - C_4 alkyl. When R_2 is methyl or ethyl, R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 7-70, i.e., compounds of formula 7-69 where, R_1 is pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, benzimidazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-71, i.e., compounds of formula 7-69 where, R_1 is $-CO_2$ -Me or $-CO_2$ -Et.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-72, i.e., compounds of formula 7-69 where, R_1 is methyl, ethyl, or propyl (either n or iso).

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 7-73, i.e., compounds of formula 7-69 where, R_1 is $-CH_2-OC(O)NR'R''$, where R' and R'' are independently H or C_1 - C_2 alkyl. In one embodiment, R_2 is H. In another embodiment, R_2 is ethyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 7-74, i.e., compounds according to any one of formulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14, or 6-15, wherein R_1 is $-C_1$ - C_4 alkyl- $OC(O)NR'R''$; R_2 is H or $-C_1$ - C_4 alkyl- $OC(O)NR'R''$; and R_{1a} , R_2 , R_3 , and R_{3a} are H; where R' and R'' are independently H or C_1 - C_3 alkyl. In one embodiment, R_1 and R_2 are both $-CH_2-$

OC(O)NR'R". In still another embodiment, R' and R" are both H, methyl or ethyl. In yet another embodiment, at least one of R' and R" is isopropyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 8, i.e., compounds according to any one of formulas 7 up to and including 7-74, wherein R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, and R₁₄ are independently of each other H, halo, CF₃, CHF₂ or methyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 8-1, i.e., compounds of formula 8, wherein R₁₂ and R₁₄ are independently H, halo, or methyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 8-2, i.e., compounds of formula 8, wherein R₁₃ is H, halogen (in one aspect, F or Cl), C₁-C₆ alkyl optionally substituted with -CO₂-(C₁-C₆ alkyl), C₁-C₆ alkoxy, CF₃, OCF₃, or CN.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 8-3, i.e., compounds of formula 8 wherein R₁₃ is phenyloxy, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R", C₁-C₆ alkanoyl, oxazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyridyl, furanyl thienyl, or phenyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 8-4, i.e., compounds of formula 8, wherein R₁₃ is -NR'R".

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 8-5, i.e., compounds of formula 8, 8-1, 8-2, or 8-5, wherein R₁₃ is chloro.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 8-6, i.e., compounds of formula 8, 8-1, 8-2, or 8-5, wherein R₁₃ is fluoro.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 8-7, i.e., compounds of formula 8, 8-1, 8-2, or 8-5, wherein R₁₃ is CF₃.

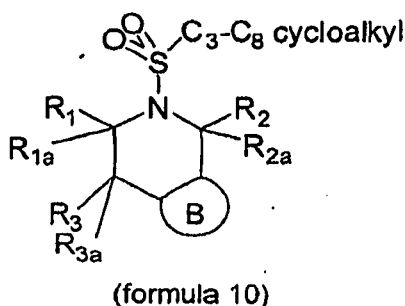
In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 8-8, i.e., compounds of formula 8, 8-1, 8-2, or 8-5, wherein R₁₃ is OCF₃.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 8-9, i.e., compounds according to any one of formulas 8, 8-2, 8-3, 8-4, 8-5, 8-6, 8-7, or 8-8, wherein R₁₂, R₁₄, R₁₀ and R₁₁ are H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 9, i.e., compounds of formula 4, wherein the A-ring is C₃-C₈ cycloalkyl, which is optionally substituted at a substitutable position with halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, aryloxy, , -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R", C₁-C₆ alkanoyl, pyridyl, phenyl, or -SO₂-NR'R", where each R' and R" is independently H or C₁-C₆ alkyl; and the B-ring is pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, isoxazolyl, pyrimidyl, or pyridyl, each of which is optionally substituted at a substitutable position with a group that is

independently C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, amino, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ dialkylamino, C₁-C₆ alkylthio, halo, C₁-C₂ haloalkyl, C₁-C₂ haloalkoxy, or phenyl.

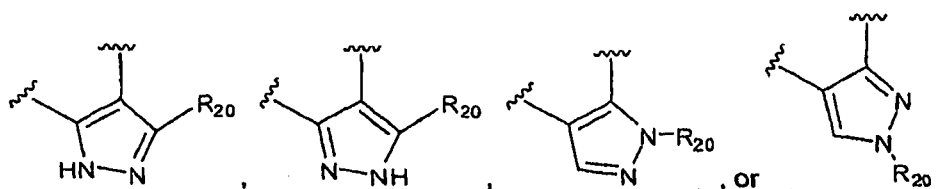
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10, i.e., compounds of formula 9 having the following formulas:



the cycloalkyl group is optionally substituted at a substitutable position with halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, phenyloxy, benzyloxy, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R'', C₁-C₆ alkanoyl, pyridyl, phenyl, or -SO₂-NR'R'', where each R' and R'' is independently H or C₁-C₆ alkyl.

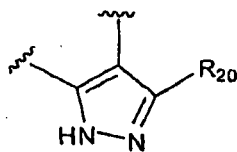
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-1, i.e., compounds of formula 10, wherein the B-ring is pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, isoxazolyl, pyrimidyl or pyridyl, each of which is unsubstituted.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-2, i.e., compounds of formula 10, wherein the the B-ring has the formula:



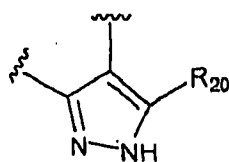
wherein R₂₀ is H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, amino, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ dialkylamino, C₁-C₆ alkylthio, halo, CF₃, or phenyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-3, i.e., compounds of formula 10, wherein the B-ring has the formula:



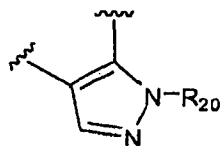
wherein R₂₀ is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkylthio, halo, CF₃, or phenyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-4, i.e., compounds of formula 10, wherein the B-ring has the formula:



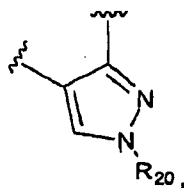
wherein R_{20} is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-5, i.e., compounds of formula 10, wherein the B-ring has the formula:



wherein R_{20} is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

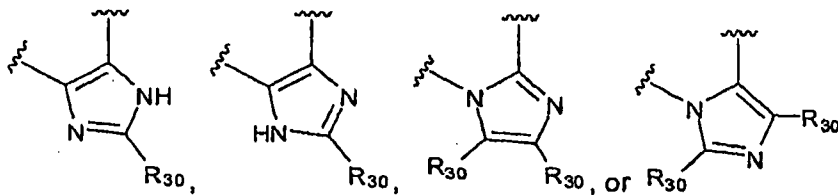
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-6, i.e., compounds of formula 10, wherein the B-ring has the formula:



wherein R_{20} is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

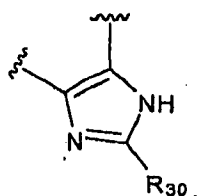
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-6a, i.e., compounds according to any one of formulas 10-3, 10-4, 10-5, or 10-6, where R_{20} is H, or C₁-C₈ alkyl. In another embodiment, R_{20} is phenyl. In still another embodiment, when the R_{20} group is attached to a carbon, R_{20} is C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl. In yet another embodiment, R_{20} is H.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-7, i.e., compounds of formula 10, wherein the B-ring has the formula:

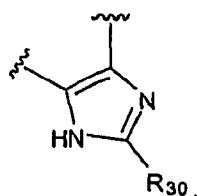


wherein R_{30} is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

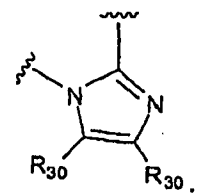
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-8, i.e., compounds of formula 10, wherein the B-ring has the formula:



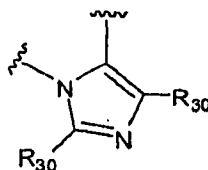
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-9, i.e., compounds of formula 10, wherein the B-ring has the formula:



In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-10, i.e., compounds of formula 10, wherein the B-ring has the formula:



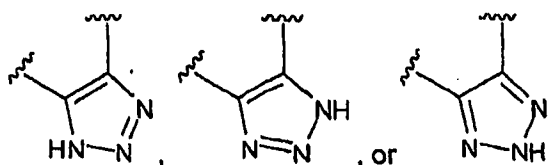
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-11, i.e., compounds of formula 10, wherein the B-ring has the formula:



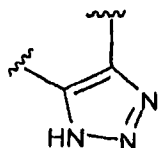
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-11a, i.e., compounds according to any one of formulas 10-8, 10-9, or 10-10, where R₃₀ is H, or C₁-C₈ alkyl. In another embodiment, R₃₀ is phenyl. In still another embodiment, when the R₃₀ group is attached to a carbon, R₃₀ is C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, halo, CF₃, or phenyl. In yet another embodiment, R₃₀ is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 10-11b, i.e., compounds according to any one of formulas 10-8, 10-9, or 10-10, where R₃₀ is amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino.

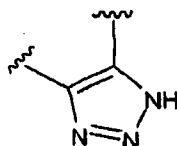
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-12, i.e., compounds of formula 10, wherein the B-ring has the formula:



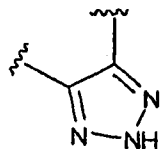
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-13, i.e., compounds of formula 10, wherein the B-ring has the formula:



In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-14, i.e., compounds of formula 10, wherein the B-ring has the formula:



In still another aspect, the invention provides compounds of formula 10-15, i.e., compounds of formula 10, wherein the B-ring has the formula:



In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11, i.e., compounds of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, 10-15, wherein R_1 is C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_3 - C_6 cycloalkylalkyl, phenyl, biphenyl, phenyl C_1 - C_6 alkyl (such as benzyl or phenethyl), phenyloxy C_1 - C_6 alkyl, or naphthyloxy C_1 - C_6 alkyl, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11a, i.e., compounds of formula 11, wherein R_2 is hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, where the alkenyl group is optionally substituted with one or more halogens; C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl C_1 - C_6 alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl C_1 - C_6 alkyl, naphthyl C_1 - C_6 alkyl, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkanoyl, halo C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl,

pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11b, i.e., compounds of formula 11, wherein R_2 is hydrogen, pyridyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazolyl, pyridyloxy C_1-C_6 alkyl, pyrimidyloxy C_1-C_6 alkyl, thienyloxy C_1-C_6 alkyl, pyrrolyloxy C_1-C_6 alkyl, or thiazolyloxy C_1-C_6 alkyl, or $-C_0-C_6$ alkyl-OC(O)-heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein each heteroaryl and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkanoyl, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11c, i.e., compounds of formula 11, wherein R_2 is hydrogen, $-CO_2R'$, $CONR'R''$, C_1-C_6 haloalkyl, where the haloalkyl group is optionally substituted with C_1-C_4 alkoxy; C_1-C_4 haloalkoxyalkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkanoyl, phenyloxy C_1-C_6 alkyl, naphthyloxy C_1-C_6 alkyl, $-C_0-C_6$ alkyl-OC(O) $NR'R''$, or $-C_0-C_6$ alkyl- $NR'R''$, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkanoyl, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and where R' and R'' are independently H or C_1-C_6 alkyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11d, i.e., compounds of formula 11, wherein R_2 is hydrogen, or $-C_0-C_6$ alkyl-OC(O)-heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkanoyl, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-1, i.e., compounds of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_1 is pyridyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxaliny, quinazolinyl, pyridyloxy C_1-C_6 alkyl, benzofuranyloxy C_1-C_6 alkyl, benzothienyloxy C_1-C_6 alkyl, quinolinylloxy C_1-C_6 alkyl, isoquinolinylloxy C_1-C_6 alkyl, quinoxalinyloxy C_1-C_6 alkyl,

quinazolinyl, C₁-C₆ alkyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)NR'R", -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-piperidinyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-pyrrolidinyl, or -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-morpholinyl, wherein each heteroaryl, and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-1a, i.e., compounds of formula 11-1, wherein R₂ is hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, where the alkenyl group is optionally substituted with one or more halogens; C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₃-C₆cycloalkylC₁-C₆ alkyl, phenyl, naphthyl, phenylC₁-C₆ alkyl, naphthylC₁-C₆ alkyl, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-1b, i.e., compounds of formula 11-1, wherein R₂ is hydrogen, pyridyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazolyl, pyridyloxy C₁-C₆ alkyl, pyrimidyloxy C₁-C₆ alkyl, thienyloxy C₁-C₆ alkyl, pyrrolyloxy C₁-C₆ alkyl, or thiazolyloxy C₁-C₆ alkyl, or -C₀-C₆ alkyl-OC(O)-heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein each heteroaryl and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-1c, i.e., compounds of formula 11-1, wherein R₂ is hydrogen, -CO₂R', CONR'R", C₁-C₆ haloalkyl, where the haloalkyl group is optionally substituted with C₁-C₄ alkoxy; C₁-C₄ haloalkoxyalkyl, hydroxy C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkanoyl, phenyloxyC₁-C₆ alkyl, naphthyloxyC₁-C₆ alkyl, -C₀-C₆ alkyl-OC(O)NR'R", or -C₀-C₆ alkyl-NR'R", wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and where R' and R" are independently H or C₁-C₆ alkyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-1d, i.e., compounds of formula 11-1, wherein R_2 is hydrogen, or $-C_0-C_6$ alkyl-OC(O)-heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkanoyl, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-2, i.e., compounds of formula 11-1, 11-1a, 11-1b, 11-1c, or 11-1d, wherein R_1 is pyridyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, or quinazolinyl, wherein each heteroaryl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-3, i.e., compounds of formula 11-1, 11-1a, 11-1b, 11-1c, or 11-1d, wherein R_1 is pyridyloxy C_1-C_6 alkyl, benzofuranyloxy C_1-C_6 alkyl, benzothienyloxy C_1-C_6 alkyl, quinolinylloxy C_1-C_6 alkyl, isoquinolinylloxy C_1-C_6 alkyl, quinoxalinylloxy C_1-C_6 alkyl, or quinazolinylloxy C_1-C_6 alkyl, wherein each heteroaryl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-4, i.e., compounds of formula 11-1, 11-1a, 11-1b, 11-1c, or 11-1d, wherein R_1 is $-C_0-C_6$ alkyl-OC(O) $NR'R''$, $-C_0-C_6$ alkyl- $NR'R''$, $-C_1-C_6$ alkyl-OC(O)-piperidinyl, $-C_1-C_6$ alkyl-OC(O)-pyrrolidinyl, or $-C_1-C_6$ alkyl-OC(O)-morpholinyl, wherein each heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-5, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_1 is $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, C_1-C_4 haloalkyl, or C_1-C_4 hydroxyalkyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H. In

one embodiment, R_1 is as defined above and R_2 is H. In another embodiment, R_1 is as defined above and R_2 is methyl, ethyl, or cyclopropyl. In still another embodiment, R_1 is as defined above and R_2 is C_1 - C_4 hydroxyalkyl. In a further embodiment, R_1 and R_2 are independently $-\text{CO}_2$ - C_1 - C_4 alkyl. In another embodiment, R_1 and R_2 are independently C_1 - C_2 hydroxyalkyl. In yet another embodiment, R_1 is C_1 - C_2 hydroxyalkyl and R_2 is methyl or ethyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 11-6, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_1 is H or C_1 - C_6 alkoxy, R_2 is H or C_1 - C_6 alkoxy, and R_{1a} and R_{2a} are both H. In one embodiment, R_1 is C_1 - C_6 alkoxy and R_2 is H or C_1 - C_6 alkoxy. In another embodiment R_1 and R_2 are independently C_1 - C_6 alkoxy. In yet another embodiment R_1 and R_2 are both H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-7, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_1 and R_2 are both C_2 - C_4 alkenyl optionally substituted with one or more halogens (such as F or Cl), and R_{1a} and R_{2a} are both H. In one embodiment, R_1 and R_2 are the same. In a further embodiment, R_1 and R_2 are both C_2 alkenyl substituted with two halogens (such as F). R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-8, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_1 and R_2 are both C_1 - C_2 haloalkyl and R_{1a} and R_{2a} are both H. R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R_1 and R_2 are the same and are $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, CF_3 , or $-\text{CF}_2\text{CH}_3$.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-9, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_1 and R_2 are both benzyl or phenethyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R_1 and R_2 are both benzyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-10, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_1 and R_2 are both H or C_1 - C_4 alkyl and R_{1a} and R_{2a} are both H. R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R_1 and R_2 are both methyl. In another embodiment, both R_1 and R_2 are both isopropyl. In still another embodiment, one or R_1 and

R₂ is methyl while the other is isopropyl. In yet another embodiment, both of R₁ and R₂ are ethyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-11, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R₁ is H, C₁-C₄ alkyl, benzyl, phenethyl, or phenyl, where the phenyl portions of R₁ are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C₁-C₄ alkyl, or C₁-C₄ alkoxy and R₂ is H or C₁-C₄ alkyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R₁ and R₂ may be cis or trans relative to each other.

In one aspect, the invention provides compounds of formula 11-12, i.e., compounds of formula 11-11 where, R₂ is H and R₁ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), or R₁ is H and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, only one of R₁ and R₂ is isopropyl. In another embodiment, only one of R₁ and R₂ is ethyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 11-13, i.e., compounds of formula 11-11 where, R₂ is H and R₁ is phenyl substituted with one or two halogens (such as F or Cl), or R₁ is H and R₂ is phenyl substituted with one or two halogens (such as F or Cl).

In one aspect, the invention provides compounds of formula 11-14, i.e., compounds of formula 11-11 where, R₂ is H and R₁ is benzyl substituted with one or two groups that are independently halogen (such as F or Cl), methyl, ethyl, methoxy, or ethoxy.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-15, i.e., compounds of formula 11-11 where, R₂ is methyl or ethyl, and R₁ is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R₁ and R₂ are both ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-16, i.e., compounds of formula 11-11 where, R₂ is methyl or ethyl, and R₁ is phenyl substituted with one or two halogens (such as F or Cl).

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-17, i.e., compounds of formula 11-11 where, R₂ is methyl or ethyl, and R₁ is benzyl substituted with one or two groups that are independently halogen (such as F or Cl), methyl, ethyl, methoxy, or ethoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-18, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R₁ and R₂ are independently H or -CO₂-C₁-C₄ alkyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R₁ and R₂ may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R₁ is -CO₂-C₁-C₂ alkyl and R₂ is H. In another embodiment, R₁ is -CO₂-Et and R₂ is H. In still another embodiment, R₁ is H and R₂ is -CO₂-C₁-C₂ alkyl. In yet another embodiment, R₁ and R₂ are both -CO₂-Et.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-19, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_1 and R_3 form a double bond and R_{1a} and R_{3a} are both H. In one embodiment, R_2 is H. In another embodiment, R_2 is $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ alkyl. In yet another embodiment, R_2 is $-\text{CO}_2\text{-Et}$. In still another embodiment, R_2 is methyl or ethyl. In still yet another embodiment, R_2 is thiazolyl, pyridyl or pyrimidyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 11-20, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_1 is pyridyl, pyrimidyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkyl, or thienyl, R_2 is H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, or $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 11-21, i.e., compounds of formula 11-20 where, R_1 is pyridyl and R_2 is H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-22, i.e., compounds of formula 11-20 where, R_1 is pyridyl and R_2 is methyl or ethyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 11-23, i.e., compounds of formula 11-20 where, R_1 is pyridyl and R_2 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl. In another embodiment, R_2 is C_3 cycloalkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 11-24, i.e., compounds of formula 11-20 where, R_1 is pyrimidyl and R_2 is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-25, i.e., compounds of formula 11-20 where, R_1 is pyrimidyl and R_2 is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-26, i.e., compounds of formula 11-20 where, R_1 is pyrimidyl and R_2 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 11-27, i.e., compounds of formula 11-20 where, R_1 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl and R_2 is H.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 11-28, i.e., compounds of formula 11-20 where, R_1 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl and R_2 is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-29, i.e., compounds of formula 11-20 where, R_1 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl and R_2 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl. In one embodiment one of R_1 and R_2 is C_3 cycloalkyl. In another embodiment, both of R_1 and R_2 are C_3 cycloalkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 11-30, i.e., compounds of formula 11-20 where, R_1 is thienyl and R_2 is H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-31, i.e., compounds of formula 11-20 where, R_1 is thienyl and R_2 is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-32, i.e., compounds of formula 11-20 where, R_1 is thienyl and R_2 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl. In one embodiment, R_2 is C_3 cycloalkyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 11-33, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_2 is pyridyl, pyrimidyl, $-CO_2-C_1-C_4$ alkyl, C_1-C_4 alkyl, $-C_1-C_4$ alkyl- $OC(O)NR'R''$, benzimidazolyl, thiazolyl, or imidazolyl, and R_1 is H, methyl, or ethyl; where R' and R'' are independently H or C_1-C_4 alkyl. When R_1 is methyl or ethyl, R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 11-34, i.e., compounds of formula 11-33 where, R_2 is pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, benzimidazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_2 is thiazolyl and R_1 is H. In another embodiment, R_2 is thiazolyl and R_1 is methyl or ethyl. In still another embodiment, R_2 is pyridyl and R_1 is H. In another embodiment, R_2 is pyridyl and R_1 is methyl or ethyl. In yet another embodiment, R_2 is pyrimidyl and R_1 is H. In another embodiment, R_2 is pyrimidyl and R_1 is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-35, i.e., compounds of formula 11-33 where, R_2 is $-CO_2-Me$ or $-CO_2-Et$.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-36, i.e., compounds of formula 11-33 where, R_2 is methyl, ethyl, or propyl (either n or iso).

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-37, i.e., compounds of formula 11-33 where, R_2 is $-CH_2-OC(O)NR'R''$, where R' and R'' are independently H or C_1-C_2 alkyl. In one embodiment, R_1 is H. In another embodiment, R_1 is ethyl.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 11-38, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_2 and R_{2a} combine to form oxo.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 11-39, i.e., compounds of formula 11-38 where, R_1 is H, C_1-C_4 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, or $-C_1-C_4$ alkyl- $OC(O)NR'R''$, where R' and R'' are independently H or C_1-C_4 alkyl, and R_{1a} is H.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 11-40, i.e., compounds of formula 11-38 where, R_1 is H, methyl or ethyl. In one embodiment, R_1 is H. In another embodiment, R_1 is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-41, i.e., compounds of formula 11-38 where, R_1 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl. In one embodiment, R_1 is C_3 cycloalkyl. In another embodiment, R_1 is C_5 or C_6 cycloalkyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-42, i.e., compounds of formula 11-38 where, R_1 is $-C_1-C_2$ alkyl-OC(O)NR'R", where R' and R" are independently H, methyl, or ethyl.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 11-43, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_3 is NR'R", OH, halogen, R_{3a} is H or halogen; or R_3 and R_{3a} combine to form oxo, =N-OH, or =N-O- C_1-C_4 alkyl. R_1 is H, pyridyl, pyrimidyl, C_1-C_4 alkyl; R_2 is H, C_1-C_4 alkyl, pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-44, i.e., compounds of formula 11-43 where, R_3 is NR'R"; R_{3a} is H; and R_1 and R_2 are independently methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R_1 and R_2 are the same, and they are cis, relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are the same, and they are trans, relative to each other. In still another embodiment R_1 is methyl or ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other. In another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-45, i.e., compounds of formula 11-43 where, R_3 is NR'R"; R_{3a} is H; and R_1 is H, methyl, ethyl or propyl (n or iso); and R_2 is H, pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_1 is H and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R_1 is H and R_2 is thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_1 is methyl, ethyl or propyl (n or iso) and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R_1 is methyl, ethyl or propyl (n or iso) and R_2 is thiazolyl, or imidazolyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-46, i.e., compounds of formula 11-43 where, R_3 is NR'R"; R_{3a} is H; and R_1 is pyridyl or pyrimidyl; and R_2 is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-47, i.e., compounds of formula 11-43 where, R_3 is NR'R"; R_{3a} is H; R_1 is pyridyl, or pyrimidyl; and R_2 is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-48, i.e., compounds of formula 11-43 where R_1 is H and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R_2 is methyl. In yet another embodiment R_2 is ethyl. In another embodiment R_2 is propyl (n or iso).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-49, i.e., compounds of formula 11-43 where R_2 is H and R_1 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R_1 is methyl. In yet another embodiment R_1 is ethyl. In another embodiment R_1 is propyl (n or iso).

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-50, i.e., compounds of formula 11-43 where, R_3 is halogen; R_{3a} is H or halogen; and R_1 and R_2 are independently methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R_1 and R_2 are the same, and they are cis, relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are the same, and they are trans, relative to each other. In still another embodiment R_1 is methyl or ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other. In another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other. In still another embodiment R_3 and R_{3a} are the same. When R_3 and R_{3a} are the same, they may both be F.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-51, i.e., compounds of formula 11-43 where, R_3 is OH; R_{3a} is H; and R_1 and R_2 are independently methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R_1 and R_2 are the same, and they are cis, relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are the same, and they are trans, relative to each other. In still another embodiment R_1 is methyl or ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other. In another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 11-52, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_3 and R_{3a} combine to form oxo, =N-OH, or =N-O-C₁-C₄ alkyl; R_1 is H, pyridyl, pyrimidyl, C₁-C₄ alkyl (methyl, ethyl), or C₃-C₆ cycloalkyl; R_2 is H, C₁-C₄ alkyl (methyl, ethyl, isopropyl), pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-53, i.e., compounds of formula 11-52 where, R_3 and R_{3a} combine to form oxo; and R_1 is C₃-C₆ cycloalkyl, pyridyl or pyrimidyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-54, i.e., compounds of formula 11-53 where, R_2 is H, C_1 - C_4 alkyl. In one embodiment, R_2 is methyl. In another embodiment, R_2 is ethyl, in still another embodiment, R_2 is isopropyl. In still another embodiment, R_1 and R_2 are cis relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are trans relative to each other. In still another embodiment, R_1 is pyrimidyl and R_2 is H. In yet still another embodiment, R_1 is pyridyl and R_2 is H. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is H. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-55, i.e., compounds of formula 11-52 where, R_3 and R_{3a} combine to form oxo; and R_1 is H or C_1 - C_4 alkyl (such as methyl, ethyl or isopropyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-56, i.e., compounds of formula 11-55 where, R_2 is H, C_1 - C_4 alkyl. In one embodiment, R_2 is methyl. In another embodiment, R_2 is ethyl, in still another embodiment, R_2 is isopropyl. In still another embodiment, when R_1 is C_1 - C_4 alkyl, then R_1 and R_2 are cis relative to each other. In still another embodiment, when R_1 is C_1 - C_4 alkyl, then R_1 and R_2 are trans relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are the same, and are methyl or ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-57, i.e., compounds of formula 11-52 where, R_1 and R_2 are both H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-58, i.e., compounds according to either formula 11-53 or 11-55 where, R_2 is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R_2 is thiazolyl, or imidazolyl. In still another embodiment, when R_1 is not H, then R_1 and R_2 are cis relative to each other. In still another embodiment, when R_1 is not H, then R_1 and R_2 are trans relative to each other. In still another embodiment, R_1 is pyrimidyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In yet still another embodiment, R_1 is pyridyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-59, i.e., compounds of formula 11-52 where, R_3 and R_{3a} combine to form $=N-OH$; and R_1 is C_3 - C_6 cycloalkyl, pyridyl or pyrimidyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-60, i.e., compounds of formula 11-59 where, R_2 is H, C_1 - C_4 alkyl. In one embodiment, R_2 is methyl. In another embodiment, R_2 is ethyl, in still another embodiment, R_2 is isopropyl. In still another embodiment, R_1 and R_2 are cis relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are trans relative to each other. In still another embodiment, R_1 is pyrimidyl and R_2 is H. In yet still another embodiment, R_1 is pyridyl and R_2 is H. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is H. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-61, i.e., compounds of formula 11-52 where, R_3 and R_{3a} combine to form $=N-OH$; and R_1 is H or C_1-C_4 alkyl (such as methyl, ethyl or isopropyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-62, i.e., compounds of formula 11-61 where, R_2 is H, C_1-C_4 alkyl. In one embodiment, R_2 is methyl. In another embodiment, R_2 is ethyl, in still another embodiment, R_2 is isopropyl. In still another embodiment, when R_1 is C_1-C_4 alkyl, then R_1 and R_2 are cis relative to each other. In still another embodiment, when R_1 is C_1-C_4 alkyl, then R_1 and R_2 are trans relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are the same, and are methyl or ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-63, i.e., compounds according to either formula 11-59 or 11-61 where, R_2 is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R_2 is thiazolyl, or imidazolyl. In still another embodiment, when R_1 is not H, then R_1 and R_2 are cis relative to each other. In still another embodiment, when R_1 is not H, then R_1 and R_2 are trans relative to each other. In still another embodiment, R_1 is pyrimidyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In yet still another embodiment, R_1 is pyridyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-64, i.e., compounds of formula 11-52 where, R_3 and R_{3a} combine to form $=N-O-C_1-C_4$ alkyl; and R_1 is C_3-C_6 cycloalkyl, pyridyl or pyrimidyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-65, i.e., compounds of formula 11-64 where, R_2 is H, C_1-C_4 alkyl. In one embodiment, R_2 is methyl. In another embodiment, R_2 is ethyl, in still another embodiment, R_2 is isopropyl. In still another embodiment, R_1 and R_2 are cis relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are trans relative to each other. In still another embodiment, R_1 is pyrimidyl and R_2 is H. In yet still another embodiment, R_1 is pyridyl and R_2 is H. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is H. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-66, i.e., compounds of formula 11-52 where, R_3 and R_{3a} combine to form $=N-O-C_1-C_4$ alkyl; and R_1 is H or C_1-C_4 alkyl (such as methyl, ethyl or isopropyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 11-67, i.e., compounds of formula 11-66 where, R_2 is H, C_1-C_4 alkyl. In one embodiment, R_2 is methyl. In another embodiment, R_2 is ethyl, in still another embodiment, R_2 is isopropyl. In still another embodiment, when R_1 is C_1-C_4 alkyl, then R_1 and R_2 are cis relative to each other. In still another embodiment, when R_1 is C_1-C_4 alkyl, then R_1 and R_2 are trans relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are the same, and are methyl or ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-68, i.e., compounds according to either formula 11-64 or 11-66 where, R_2 is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R_2 is thiazolyl, or imidazolyl. In still another embodiment, when R_1 is not H, then R_1 and R_2 are cis relative to each other. In still another embodiment, when R_1 is not H, then R_1 and R_2 are trans relative to each other. In still another embodiment, R_1 is pyrimidyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In yet still another embodiment, R_1 is pyridyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 11-69, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_1 is pyridyl, pyrimidyl, $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl- OC(O)NR'R'' , benzimidazolyl, thiazolyl, or imidazolyl, and R_2 is H, methyl, or ethyl; where R' and R'' are independently H or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl. When R_2 is methyl or ethyl, R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 11-70, i.e., compounds of formula 11-69 where, R_1 is pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, benzimidazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-71, i.e., compounds of formula 11-69 where, R_1 is $-\text{CO}_2\text{-Me}$ or $-\text{CO}_2\text{-Et}$.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-72, i.e., compounds of formula 11-69 where, R_1 is methyl, ethyl, or propyl (either n or iso).

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-73, i.e., compounds of formula 11-69 where, R_1 is $-\text{CH}_2\text{-OC(O)NR'R''}$, where R' and R'' are independently H or $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl. In one embodiment, R_2 is H. In another embodiment, R_2 is ethyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 11-74, i.e., compounds according to any one of formulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, or 10-15, wherein R_1 is $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl- OC(O)NR'R'' ; R_2 is H or $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl- OC(O)NR'R'' ; and R_{1a} , R_2 , R_3 , and R_{3a} are H; where R' and R'' are independently H or $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl. In one embodiment, R_1 and R_2 are both $-\text{CH}_2\text{-OC(O)NR'R''}$. In still another embodiment, R' and R'' are both H, methyl or ethyl. In yet another embodiment, at least one of R' and R'' is isopropyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-75, i.e., compounds according to any one of formulas 10, up to and including 10-15, or any one of formulas 11, up to and including 11-74, wherein the $\text{C}_3\text{-C}_8$ cycloalkyl group is cyclopropyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-76, i.e., compounds according to any one of formulas 10, up to and including 10-15, or any one of formulas 11, up to and including 11-74, wherein the C₃-C₈ cycloalkyl group is cyclobutyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-77, i.e., compounds according to any one of formulas 10, up to and including 10-15, or any one of formulas 11, up to and including 11-74, wherein the C₃-C₈ cycloalkyl group is cyclopentyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-78, i.e., compounds according to any one of formulas 10, up to and including 10-15, or any one of formulas 11, up to and including 11-74, wherein the C₃-C₈ cycloalkyl group is cyclohexyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-79, i.e., compounds according to any one of formulas 10, up to and including 10-15, or any one of formulas 11, up to and including 11-74, wherein the C₃-C₈ cycloalkyl group is cycloheptyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 11-80, i.e., compounds according to any one of formulas 10, up to and including 10-15, or any one of formulas 11, up to and including 11-74, wherein the C₃-C₈ cycloalkyl group is cyclooctyl.

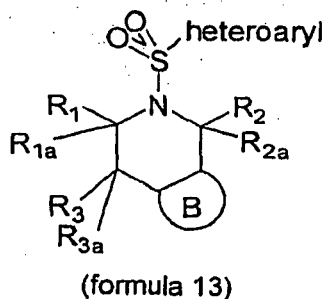
In another aspect, the invention provides compounds of formula 12, i.e., compounds of formula 4, wherein

the A-ring is heteroaryl, which is optionally substituted at a substitutable position with

halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, aryloxy, arylalkyloxy, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R'', C₁-C₆ alkanoyl, heteroaryl, aryl, or -SO₂-NR'R'', where each R' and R'' is independently H or C₁-C₆ alkyl; and

the B-ring is pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, isoxazolyl, pyrimidyl or pyridyl each of which is optionally substituted at a substitutable position with a group that is independently C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, amino, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ dialkylamino, C₁-C₆ alkylthio, halo, C₁-C₂ haloalkyl, C₁-C₂ haloalkoxy, or phenyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 13, i.e., compounds of formula 12, of the formulas:

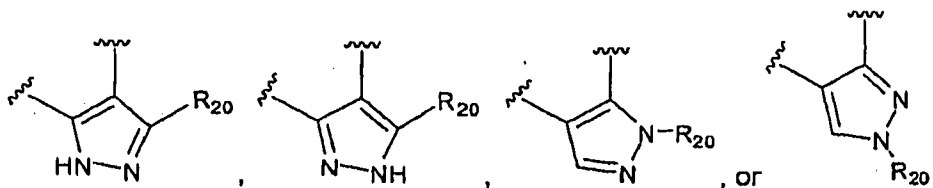


wherein

the heteroaryl group is optionally substituted at a substitutable position with halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, aryloxy, arylalkyloxy, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R'', C₁-C₆ alkanoyl, pyridyl, phenyl, or -SO₂-NR'R'', where each R' and R'' is independently H or C₁-C₆ alkyl.

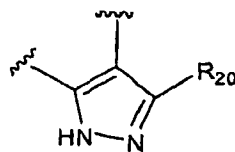
In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-1, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring is pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, isoxazolyl, pyrimidyl or pyridyl, each of which is unsubstituted.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-2, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring has the formula:



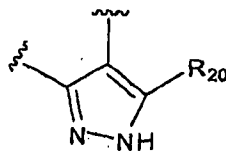
wherein R₂₀ is H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, amino, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ dialkylamino, C₁-C₆ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-3, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring has the formula:



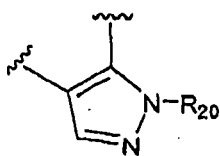
wherein R₂₀ is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-4, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring has the formula:



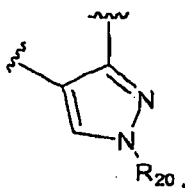
wherein R₂₀ is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-5, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring has the formula:



wherein R_{20} is H, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, amino, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, C_1 - C_4 alkythio, halo, CF_3 , or phenyl.

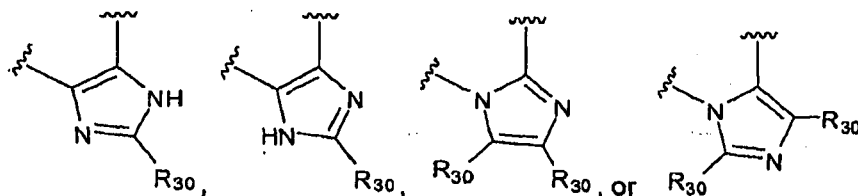
In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-6, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring has the formula:



wherein R_{20} is H, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, amino, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, C_1 - C_4 alkythio, halo, CF_3 , or phenyl.

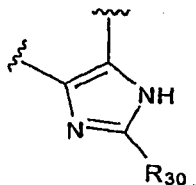
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 13-6a, i.e., compounds according to any one of formulas 13-3, 13-4, 13-5, or 13-6, where R_{20} is H, or C_1 - C_6 alkyl. In another embodiment, R_{20} is phenyl. In still another embodiment, when the R_{20} group is attached to a carbon, R_{20} is C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkythio, halo, CF_3 , or phenyl. In yet another embodiment, R_{20} is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-7, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring has the formula:

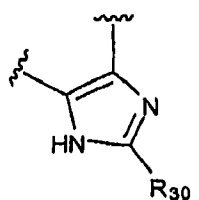


wherein R_{30} is H, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, amino, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, C_1 - C_4 alkythio, halo, CF_3 , or phenyl.

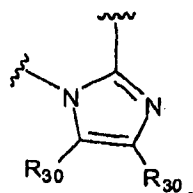
In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-8, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring has the formula:



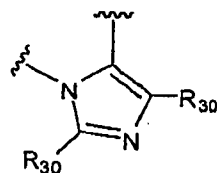
In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-9, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring has the formula:



In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-10, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring has the formula:



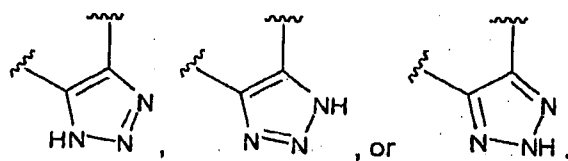
In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-11, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring has the formula:



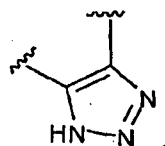
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 13-11a, i.e., compounds according to any one of formulas 13-8, 13-9, or 13-10, where R_{30} is H, or C_1 - C_6 alkyl. In another embodiment, R_{30} is phenyl. In still another embodiment, when the R_{30} group is attached to a carbon, R_{30} is C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 alkythio, halo, CF_3 , or phenyl. In yet another embodiment, R_{30} is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 13-11b, i.e., compounds according to any one of formulas 13-8, 13-9, or 13-10, where R_{30} is amino, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino.

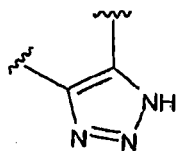
In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-12, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring has the formula:



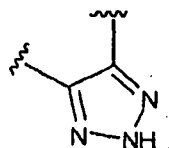
In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-13, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring has the formula:



In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-14, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring has the formula:



In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 13-15, i.e., compounds according to formula 13, wherein the B-ring has the formula:



In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15, wherein R_1 is C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_3 - C_6 cycloalkylalkyl, phenyl, biphenyl, phenyl- C_1 - C_6 alkyl (such as benzyl or phenethyl), phenyloxy- C_1 - C_6 alkyl, or naphthyloxy- C_1 - C_6 alkyl, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14a, i.e., compounds of formula 14, wherein R_2 is hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, where the alkenyl group is optionally substituted with one or more halogens; C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl- C_1 - C_6 alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl- C_1 - C_6 alkyl, naphthyl- C_1 - C_6 alkyl, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkanoyl, halo C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14b, i.e., compounds of formula 14, wherein R_2 is hydrogen, pyridyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazolyl, pyridyloxy C_1 - C_6 alkyl, pyrimidyloxy C_1 - C_6 alkyl, thienyloxy C_1 - C_6 alkyl, pyrrolyloxy C_1 - C_6 alkyl, or thiazolyloxy C_1 - C_6 alkyl, or $-C_0$ - C_6 alkyl- $OC(O)$ -heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein each heteroaryl and

heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14c, i.e., compounds of formula 14, wherein R₂ is hydrogen, -CO₂R', CONR'R", C₁-C₆ haloalkyl, where the haloalkyl group is optionally substituted with C₁-C₄ alkoxy; C₁-C₄ haloalkoxyalkyl, hydroxy C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkanoyl, phenyloxyC₁-C₆ alkyl, naphthyloxyC₁-C₆ alkyl, -C₀-C₆ alkyl-OC(O)NR'R", -C₀-C₆ alkyl-NR'R", wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and where R' and R" are independently H or C₁-C₆ alkyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14d, i.e., compounds of formula 14, wherein R₂ is hydrogen, or -C₀-C₆ alkyl-OC(O)-heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-1, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R₁ is pyridyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, pyridyloxy C₁-C₆ alkyl, benzofuranyloxy C₁-C₆ alkyl, benzothienyloxy C₁-C₆ alkyl, quinolinylloxy C₁-C₆ alkyl, isoquinolinylloxy C₁-C₆ alkyl, quinoxalinyloxy C₁-C₆ alkyl, quinazolinylloxy C₁-C₆ alkyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)NR'R", -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-piperidinyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-pyrrolidinyl, or -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-morpholinyl, wherein each heteroaryl, and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-1a, i.e., compounds of formula 14-1, wherein R_2 is hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, where the alkenyl group is optionally substituted with one or more halogens; C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl- C_1 - C_6 alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl- C_1 - C_6 alkyl, naphthyl- C_1 - C_6 alkyl, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkanoyl, halo C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-1b, i.e., compounds of formula 14-1, wherein R_2 is hydrogen, pyridyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazolyl, pyridyloxy C_1 - C_6 alkyl, pyrimidyloxy C_1 - C_6 alkyl, thienyloxy C_1 - C_6 alkyl, pyrrolyloxy C_1 - C_6 alkyl, or thiazolyloxy C_1 - C_6 alkyl, or $-C_0$ - C_6 alkyl- $OC(O)$ -heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein each heteroaryl and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkanoyl, halo C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-1c, i.e., compounds of formula 14-1, wherein R_2 is hydrogen, $-CO_2R'$, $CONR'R''$, C_1 - C_6 haloalkyl, where the haloalkyl group is optionally substituted with C_1 - C_4 alkoxy; C_1 - C_4 haloalkoxyalkyl, hydroxy C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkanoyl, phenyloxy- C_1 - C_6 alkyl, naphthyloxy- C_1 - C_6 alkyl, $-C_0$ - C_6 alkyl- $OC(O)NR'R''$, $-C_0$ - C_6 alkyl- $NR'R''$, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkanoyl, halo C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and where R' and R'' are independently H or C_1 - C_6 alkyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-1d, i.e., compounds of formula 14-1, wherein R_2 is hydrogen, or $-C_0$ - C_6 alkyl- $OC(O)$ -heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkanoyl, halo C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$,

-NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-2, i.e., compounds according to any one of formulas 14-1, 14-1a, 14-1b, 14-1c, or 14-1d, wherein R₁ is pyridyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalyl, or quinazolinyl, wherein each heteroaryl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-3, i.e., compounds according to any one of formulas 14-1, 14-1a, 14-1b, 14-1c, or 14-1d, wherein R₁ is pyridyloxy C₁-C₆ alkyl, benzofuranyloxy C₁-C₆ alkyl, benzothiényloxy C₁-C₆ alkyl, quinolinylloxy C₁-C₆ alkyl, isoquinolinylloxy C₁-C₆ alkyl, quinoxalylloxy C₁-C₆ alkyl, or quinazolinylloxy C₁-C₆ alkyl, wherein each heteroaryl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-4, i.e., compounds according to formula 14-1, 14-1a, 14-1b, 14-1c, or 14-1d, wherein R₁ is -C₀-C₆ alkyl-OC(O)NR'R", -C₀-C₆ alkyl-NR'R", -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-piperidinyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-pyrrolidinyl, or -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-morpholinyl, wherein each heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-5, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R₁ is -CO₂R', -CONR'R", C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ hydroxyalkyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H. In one embodiment, R₁ is as defined above and R₂ is H. In another embodiment, R₁ is as defined above and R₂ is methyl, ethyl, or cyclopropyl. In still another embodiment, R₁ is as defined above and R₂ is C₁-C₄ hydroxyalkyl. In a further embodiment, R₁ and R₂ are independently -CO₂-C₁-C₄ alkyl. In another embodiment, R₁ and R₂ are independently C₁-

C₂ hydroxyalkyl. In yet another embodiment, R₁ is C₁-C₂ hydroxyalkyl and R₂ is methyl or ethyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 14-6, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R₁ is H or C₁-C₆ alkoxy, R₂ is H or C₁-C₆ alkoxy, and R_{1a} and R_{2a} are both H. In one embodiment, R₁ is C₁-C₆ alkoxy and R₂ is H or C₁-C₆ alkoxy. In another embodiment R₁ and R₂ are independently C₁-C₆ alkoxy. In yet another embodiment R₁ and R₂ are both H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-7, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R₁ and R₂ are both C₂-C₄ alkenyl optionally substituted with one or more halogens (such as F or Cl), and R_{1a} and R_{2a} are both H. In one embodiment, R₁ and R₂ are the same. In a further embodiment, R₁ and R₂ are both C₂ alkenyl substituted with two halogens (such as F). R₁ and R₂ may be cis or trans relative to each other.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-8, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R₁ and R₂ are both C₁-C₂ haloalkyl and R_{1a} and R_{2a} are both H. R₁ and R₂ may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R₁ and R₂ are the same and are -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, CF₃, or -CF₂CH₃.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-9, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R₁ and R₂ are both benzyl or phenethyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R₁ and R₂ may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R₁ and R₂ are both benzyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-10, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R₁ and R₂ are both H or C₁-C₄ alkyl and R_{1a} and R_{2a} are both H. R₁ and R₂ may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R₁ and R₂ are both methyl. In another embodiment, both R₁ and R₂ are both isopropyl. In still another embodiment, one of R₁ and R₂ is methyl while the other is isopropyl. In yet another embodiment, both of R₁ and R₂ are ethyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-11, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R₁ is

H, C₁-C₄ alkyl, benzyl, phenethyl, or phenyl, where the phenyl portions of R₁ are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C₁-C₄ alkyl, or C₁-C₄ alkoxy and R₂ is H or C₁-C₄ alkyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R₁ and R₂ may be cis or trans relative to each other.

In one aspect, the invention provides compounds of formula 14-12, i.e., compounds of formula 14-11 where, R₂ is H and R₁ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), or R₁ is H and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, only one of R₁ and R₂ is isopropyl. In another embodiment, only one of R₁ and R₂ is ethyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-13, i.e., compounds of formula 14-11 where, R₂ is H and R₁ is phenyl substituted with one or two halogens (such as F or Cl), or R₁ is H and R₂ is phenyl substituted with one or two halogens (such as F or Cl).

In one aspect, the invention provides compounds of formula 14-14, i.e., compounds of formula 14-11 where, R₂ is H and R₁ is benzyl substituted with one or two groups that are independently halogen (such as F or Cl), methyl, ethyl, methoxy, or ethoxy.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-15, i.e., compounds of formula 14-11 where, R₂ is methyl or ethyl, and R₁ is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R₁ and R₂ are both ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-16, i.e., compounds of formula 14-11 where, R₂ is methyl or ethyl, and R₁ is phenyl substituted with one or two halogens (such as F or Cl).

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-17, i.e., compounds of formula 14-11 where, R₂ is methyl or ethyl, and R₁ is benzyl substituted with one or two groups that are independently halogen (such as F or Cl), methyl, ethyl, methoxy, or ethoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-18, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R₁ and R₂ are independently H or -CO₂-C₁-C₄ alkyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R₁ and R₂ may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R₁ is -CO₂-C₁-C₂ alkyl and R₂ is H. In another embodiment, R₁ is -CO₂-Et and R₂ is H. In still another embodiment, R₁ is H and R₂ is -CO₂-C₁-C₂ alkyl. In yet another embodiment, R₁ and R₂ are both -CO₂-Et.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-19, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R₁ and R₃ form a double bond and R_{1a} and R_{3a} are both H. In one embodiment, R₂ is H. In another embodiment, R₂ is -CO₂-C₁-C₄ alkyl. In yet another embodiment, R₂ is -CO₂-Et. In

still another embodiment, R₂ is methyl or ethyl. In still yet another embodiment, R₂ is thiazolyl, pyridyl or pyrimidyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-20, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R₁ is pyridyl, pyrimidyl, C₃-C₆ cycloalkyl, or thienyl, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl, or C₃-C₆ cycloalkyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R₁ and R₂ may be cis or trans relative to each other.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-21, i.e., compounds of formula 14-20 where, R₁ is pyridyl and R₂ is H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-22, i.e., compounds of formula 14-20 where, R₁ is pyridyl and R₂ is methyl or ethyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 14-23, i.e., compounds of formula 14-20 where, R₁ is pyridyl and R₂ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl. In another embodiment, R₂ is C₃ cycloalkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-24, i.e., compounds of formula 14-20 where, R₁ is pyrimidyl and R₂ is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-25, i.e., compounds of formula 14-20 where, R₁ is pyrimidyl and R₂ is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-26, i.e., compounds of formula 14-20 where, R₁ is pyrimidyl and R₂ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-27, i.e., compounds of formula 14-20 where, R₁ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl and R₂ is H.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-28, i.e., compounds of formula 14-20 where, R₁ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl and R₂ is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-29, i.e., compounds of formula 14-20 where, R₁ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl and R₂ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl. In one embodiment one of R₁ and R₂ is C₃ cycloalkyl. In another embodiment, both of R₁ and R₂ are C₃ cycloalkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-30, i.e., compounds of formula 14-20 where, R₁ is thienyl and R₂ is H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-31, i.e., compounds of formula 14-20 where, R₁ is thienyl and R₂ is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-32, i.e., compounds of formula 14-20 where, R₁ is thienyl and R₂ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl. In one embodiment, R₂ is C₃ cycloalkyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 14-33, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a,

13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R_2 is pyridyl, pyrimidyl, $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl- OC(O)NR'R'' , benzimidazolyl, thiazolyl, or imidazolyl, and R_1 is H, methyl, or ethyl; where R' and R'' are independently H or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl. When R_1 is methyl or ethyl, R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-34, i.e., compounds of formula 14-33 where, R_2 is pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, benzimidazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_2 is thiazolyl and R_1 is H. In another embodiment, R_2 is thiazolyl and R_1 is methyl or ethyl. In still another embodiment, R_2 is pyridyl and R_1 is H. In another embodiment, R_2 is pyridyl and R_1 is methyl or ethyl. In yet another embodiment, R_2 is pyrimidyl and R_1 is H. In another embodiment, R_2 is pyrimidyl and R_1 is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-35, i.e., compounds of formula 14-33 where, R_2 is $-\text{CO}_2\text{-Me}$ or $-\text{CO}_2\text{-Et}$.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-36, i.e., compounds of formula 14-33 where, R_2 is methyl, ethyl, or propyl (either n or iso).

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-37, i.e., compounds of formula 14-33 where, R_2 is $-\text{CH}_2\text{-OC(O)NR'R''}$, where R' and R'' are independently H or $\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl. In one embodiment, R_1 is H. In another embodiment, R_1 is ethyl.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-38, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R_2 and R_{2a} combine to form oxo.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-39, i.e., compounds of formula 14-38 where, R_1 is H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cycloalkyl, or $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl- OC(O)NR'R'' , where R' and R'' are independently H or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, and R_{1a} is H.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-40, i.e., compounds of formula 14-38 where, R_1 is H, methyl or ethyl. In one embodiment, R_1 is H. In another embodiment, R_1 is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-41, i.e., compounds of formula 14-38 where, R_1 is C_3 , C_5 , or C_6 cycloalkyl. In one embodiment, R_1 is C_3 cycloalkyl. In another embodiment, R_1 is C_5 or C_6 cycloalkyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-42, i.e., compounds of formula 14-38 where, R_1 is $-\text{C}_1\text{-C}_2$ alkyl- OC(O)NR'R'' , where R' and R'' are independently H, methyl, or ethyl.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-43, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R_3 is

NR'R", OH, halogen, R_{3a} is H or halogen; or R₃ and R_{3a} combine to form oxo, =N-OH, or =N-O-C₁-C₄ alkyl. R₁ is H, pyridyl, pyrimidyl, C₁-C₄ alkyl; R₂ is H, C₁-C₄ alkyl, pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-44, i.e., compounds of formula 14-43 where, R₃ is NR'R"; R_{3a} is H; and R₁ and R₂ are independently methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R₁ and R₂ are the same, and they are cis, relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are the same, and they are trans, relative to each other. In still another embodiment R₁ is methyl or ethyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R₁ is methyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are cis, relative to each other. In yet another embodiment R₁ is methyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are trans, relative to each other. In another embodiment R₁ is ethyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are cis, relative to each other. In yet another embodiment R₁ is ethyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are trans, relative to each other.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-45, i.e., compounds of formula 14-43 where, R₃ is NR'R"; R_{3a} is H; and R₁ is H, methyl, ethyl or propyl (n or iso); and R₂ is H, pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R₁ is H and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R₁ is H and R₂ is thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R₁ is methyl, ethyl or propyl (n or iso) and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R₁ is methyl, ethyl or propyl (n or iso) and R₂ is thiazolyl, or imidazolyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-46, i.e., compounds of formula 14-43 where, R₃ is NR'R"; R_{3a} is H; and R₁ is pyridyl or pyrimidyl; and R₂ is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-47, i.e., compounds of formula 14-43 where, R₃ is NR'R"; R_{3a} is H; R₁ is pyridyl, or pyrimidyl; and R₂ is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-48, i.e., compounds of formula 14-43 where R₁ is H and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R₂ is methyl. In yet another embodiment R₂ is ethyl. In another embodiment R₂ is propyl (n or iso).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-49, i.e., compounds of formula 14-43 where R₂ is H and R₁ is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R₁ is methyl. In yet another embodiment R₁ is ethyl. In another embodiment R₁ is propyl (n or iso).

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-50, i.e., compounds of formula 14-43 where, R₃ is halogen; R_{3a} is H or halogen; and R₁ and R₂ are

independently methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R₁ and R₂ are the same, and they are cis, relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are the same, and they are trans, relative to each other. In still another embodiment R₁ is methyl or ethyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R₁ is methyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are cis, relative to each other. In yet another embodiment R₁ is methyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are trans, relative to each other. In another embodiment R₁ is ethyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are cis, relative to each other. In yet another embodiment R₁ is ethyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are trans, relative to each other. In still another embodiment R₃ and R_{3a} are the same. When R₃ and R_{3a} are the same, they may both be F.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-51, i.e., compounds of formula 14-43 where, R₃ is OH; R_{3a} is H; and R₁ and R₂ are independently methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R₁ and R₂ are the same, and they are cis, relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are the same, and they are trans, relative to each other. In still another embodiment R₁ is methyl or ethyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R₁ is methyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are cis, relative to each other. In yet another embodiment R₁ is methyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are trans, relative to each other. In another embodiment R₁ is ethyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are cis, relative to each other. In yet another embodiment R₁ is ethyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are trans, relative to each other.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-52, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R₃ and R_{3a} combine to form oxo, =N-OH, or =N-O-C₁-C₄ alkyl; R₁ is H, pyridyl, pyrimidyl, C₁-C₄ alkyl (methyl, ethyl), or C₃-C₆ cycloalkyl; R₂ is H, C₁-C₄ alkyl (methyl, ethyl, isopropyl), pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-53, i.e., compounds of formula 14-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form oxo; and R₁ is C₃-C₆ cycloalkyl, pyridyl or pyrimidyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-54, i.e., compounds of formula 14-53 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl. In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, R₁ and R₂ are cis relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is

H. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-55, i.e., compounds of formula 14-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form oxo; and R₁ is H or C₁-C₄ alkyl (such as methyl, ethyl or isopropyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-56, i.e., compounds of formula 14-55 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl. In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, when R₁ is C₁-C₄ alkyl, then R₁ and R₂ are cis relative to each other. In still another embodiment, when R₁ is C₁-C₄ alkyl, then R₁ and R₂ are trans relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are the same, and are methyl or ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-57, i.e., compounds of formula 14-52 where, R₁ and R₂ are both H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-58, i.e., compounds according to either formula 14-53 or 14-55 where, R₂ is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R₂ is thiazolyl, or imidazolyl. In still another embodiment, when R₁ is not H, then R₁ and R₂ are cis relative to each other. In still another embodiment, when R₁ is not H, then R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-59, i.e., compounds of formula 14-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form =N-OH; and R₁ is C₃-C₈ cycloalkyl, pyridyl or pyrimidyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-60, i.e., compounds of formula 14-59 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl. In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, R₁ and R₂ are cis relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is H. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-61, i.e., compounds of formula 14-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form =N-OH; and R₁ is H or C₁-C₄ alkyl (such as methyl, ethyl or isopropyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-62, i.e., compounds of formula 14-61 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl.

In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, when R₁ is C₁-C₄ alkyl, then R₁ and R₂ are cis relative to each other. In still another embodiment, when R₁ is C₁-C₄ alkyl, then R₁ and R₂ are trans relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are the same, and are methyl or ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-63, i.e., compounds according to either formula 14-59 or 14-61 where, R₂ is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R₂ is thiazolyl, or imidazolyl. In still another embodiment, when R₁ is not H, then R₁ and R₂ are cis relative to each other. In still another embodiment, when R₁ is not H, then R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-64, i.e., compounds of formula 14-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form =N-O-C₁-C₄ alkyl; and R₁ is C₃-C₆ cycloalkyl, pyridyl or pyrimidyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-65, i.e., compounds of formula 14-64 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl. In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, R₁ and R₂ are cis relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is H. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-66, i.e., compounds of formula 14-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form =N-O-C₁-C₄ alkyl; and R₁ is H or C₁-C₄ alkyl (such as methyl, ethyl or isopropyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 14-67, i.e., compounds of formula 14-66 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl. In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, when R₁ is C₁-C₄ alkyl, then R₁ and R₂ are cis relative to each other. In still another embodiment, when R₁ is C₁-C₄ alkyl, then R₁ and R₂ are trans relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are the same, and are methyl or ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-68, i.e., compounds according to either formula 14-64 or 14-66 where, R₂ is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R₂ is thiazolyl, or imidazolyl. In still another embodiment, when R₁ is not H, then R₁ and R₂ are cis relative to each other. In still another embodiment, when R₁ is not H,

then R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 14-69, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R₁ is pyridyl, pyrimidyl, -CO₂-C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkyl, -C₁-C₄ alkyl-OC(O)NR'R'', benzimidazolyl, thiazolyl, or imidazolyl, and R₂ is H, methyl, or ethyl; where R' and R'' are independently H or C₁-C₄ alkyl. When R₂ is methyl or ethyl, R₁ and R₂ may be cis or trans relative to each other.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-70, i.e., compounds of formula 14-69 where, R₁ is pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, benzimidazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-71, i.e., compounds of formula 14-69 where, R₁ is -CO₂-Me or -CO₂-Et.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-72, i.e., compounds of formula 14-69 where, R₁ is methyl, ethyl, or propyl (either n or iso).

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 14-73, i.e., compounds of formula 14-69 where, R₁ is -CH₂-OC(O)NR'R'', where R' and R'' are independently H or C₁-C₂ alkyl. In one embodiment, R₂ is H. In another embodiment, R₂ is ethyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 14-74, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein R₁ is -C₁-C₄ alkyl-OC(O)NR'R''; R₂ is H or -C₁-C₄ alkyl-OC(O)NR'R''; and R_{1a}, R₂, R₃, and R_{3a} are H; where R' and R'' are independently H or C₁-C₃ alkyl. In one embodiment, R₁ and R₂ are both -CH₂-OC(O)NR'R''. In still another embodiment, R' and R'' are both H, methyl or ethyl. In yet another embodiment, at least one of R' and R'' is isopropyl.

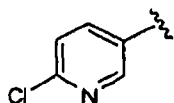
In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-75, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein the heteroaryl group is pyridyl optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, OH, amino, or mono or di(C₁-C₄ alkyl)amino.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-76, i.e., compounds 14-75, wherein the pyridyl is substituted with one group that is halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, OH, amino, or mono or di(C₁-C₄ alkyl)amino.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-77, i.e., compounds of formula 14-76, wherein the pyridyl is substituted at the 4-position.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-78, i.e., compounds of formula 14-77, wherein the pyridyl is substituted with one group that is halogen (preferably chloro).

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-79, i.e., compounds of formula 14-78, wherein the heteroaryl group has the following structure:



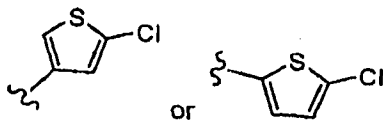
In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-80, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein the heteroaryl group is an unsubstituted pyridyl. In one embodiment, the pyridyl is a pyrid-2-yl. In another embodiment, the pyridyl is a pyrid-3-yl. In still another embodiment, the pyridyl is a pyrid-4-yl.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-81, i.e., compounds according to any one of formulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14, or 13-15 wherein the heteroaryl group is thienyl optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, OH, amino, or mono or di(C₁-C₄ alkyl)amino.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-82, i.e., compounds of formula 14-81 where the thienyl group is substituted with one group that is halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, OH, amino, or mono or di(C₁-C₄ alkyl)amino.

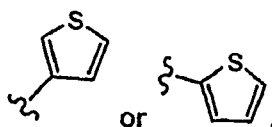
In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-83, i.e., compounds of formula 14-82, wherein the thienyl group is substituted with one halogen (preferably Cl).

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-84, i.e., compounds of formula 14-83, wherein the thienyl group has the formula:



In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-85, i.e., compounds of formula 14-81, wherein the thienyl group is unsubstituted.

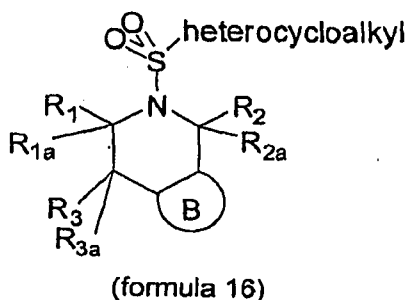
In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 14-86, i.e., compounds of formula 14-85, wherein the thienyl group has the formula:



In another aspect, the invention provides compounds of formula 15, i.e., compounds of formula 4, wherein

the A-ring is heterocycloalkyl, which is optionally substituted at a substitutable position with halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, aryloxy, arylalkoxy, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R'', C₁-C₆ alkanoyl, heteroaryl, aryl, or -SO₂-NR'R'', where each R' and R'' is independently H or C₁-C₆ alkyl; and the B-ring is pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, isoxazolyl, pyrimidyl or pyridyl, each of which is optionally substituted at a substitutable position with a group that is independently C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, amino, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ dialkylamino, C₁-C₆ alkylthio, halo, C₁-C₂ haloalkyl, C₁-C₂ haloalkoxy, or phenyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 16, i.e., compounds of either formula 4 or formula 15, wherein

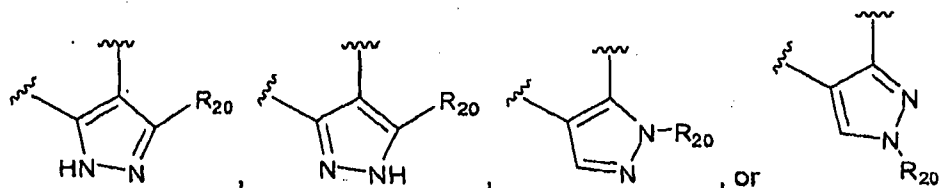


wherein

the heterocycloalkyl group is optionally substituted at a substitutable position with halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, aryloxy, arylalkoxy, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R'', C₁-C₆ alkanoyl, pyridyl, phenyl, or -SO₂-NR'R'', where each R' and R'' is independently H or C₁-C₆ alkyl.

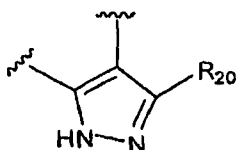
In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-1, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring is pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, isoxazolyl, pyrimidyl or pyridyl, each of which is unsubstituted.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-2, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring has the formula:



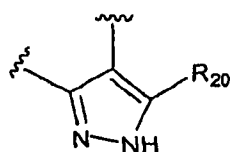
wherein R₂₀ is H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, amino, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ dialkylamino, C₁-C₆ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-3, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring has the formula:



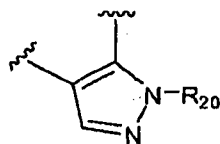
wherein R₂₀ is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-4, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring has the formula:



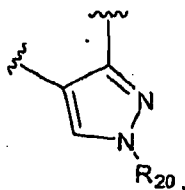
wherein R₂₀ is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-5, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring has the formula:



wherein R₂₀ is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

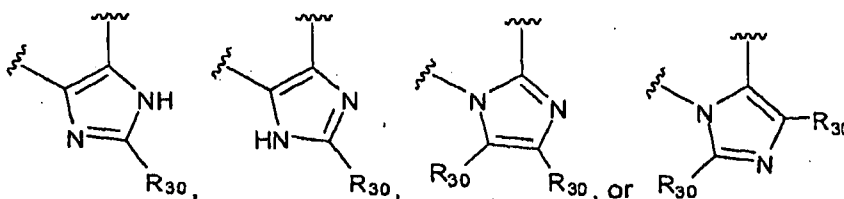
In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-6, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring has the formula:



wherein R_{20} is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

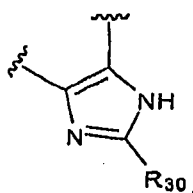
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 16-6a, i.e., compounds according to any one of formulas 16-3, 16-4, 16-5, or 16-6, where R_{20} is H, or C₁-C₆ alkyl. In another embodiment, R_{20} is phenyl. In still another embodiment, when the R_{20} group is attached to a carbon, R_{20} is C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl. In yet another embodiment, R_{20} is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-7, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring has the formula:

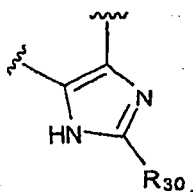


wherein R_{30} is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

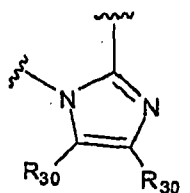
In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-8, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring has the formula:



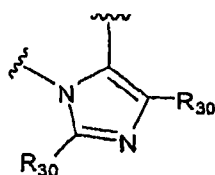
In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-9, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring has the formula:



In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-10, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring has the formula:



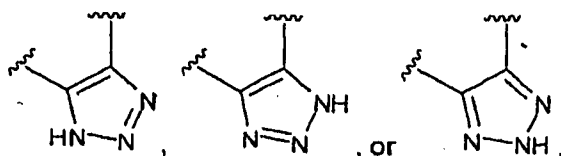
In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-11, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring has the formula:



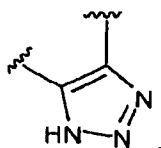
In still another aspect, the invention provides compounds of formula 16-11a, i.e., compounds according to any one of formulas 16-8, 16-9, or 16-10, where R_{30} is H, or C_1-C_8 alkyl. In another embodiment, R_{30} is phenyl. In still another embodiment, when the R_{30} group is attached to a carbon, R_{30} is C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 alkylthio, halo, CF_3 , or phenyl. In yet another embodiment, R_{30} is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-11b, i.e., compounds according to any one of formulas 16-8, 16-9, or 16-10, where R_{30} is amino, C_1-C_4 alkylamino, C_1-C_4 dialkylamino.

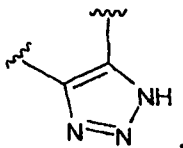
In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-12, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring has the formula:



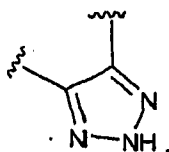
In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-13, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring has the formula:



In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-14, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring has the formula:



In another aspect, the invention provides compounds of formula 16-15, i.e., compounds of formula 16, wherein the B-ring has the formula:



In another aspect, the invention provides compounds of formula 17, i.e., compounds of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R_1 is C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_3 - C_6 cycloalkylalkyl, phenyl, biphenyl, phenyl C_1 - C_6 alkyl (such as benzyl or phenethyl), phenyloxy C_1 - C_6 alkyl, or naphthyloxy C_1 - C_6 alkyl, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17a, i.e., compounds of formula 17, wherein R_2 is hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, where the alkenyl group is optionally substituted with one or more halogens; C_2 - C_6 alkynyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl C_1 - C_6 alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl C_1 - C_6 alkyl, naphthyl C_1 - C_6 alkyl, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkanoyl, halo C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17b, i.e., compounds of formula 17, wherein R_2 is hydrogen, pyridyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazolyl, pyridyloxy C_1 - C_6 alkyl, pyrimidyloxy C_1 - C_6 alkyl, thienyloxy C_1 - C_6 alkyl, pyrrolyloxy C_1 - C_6 alkyl, or thiazolyloxy C_1 - C_6 alkyl, or $-C_0$ - C_6 alkyl- $OC(O)$ -heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein each heteroaryl and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkanoyl, halo C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17c, i.e., compounds of formula 17, wherein R_2 is hydrogen, $-CO_2R'$, $CONR'R''$, C_1 - C_6 haloalkyl, where

the haloalkyl group is optionally substituted with C₁-C₄ alkoxy; C₁-C₄ haloalkoxyalkyl, hydroxy C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkanoyl, phenyloxyC₁-C₆ alkyl, naphthyloxyC₁-C₆ alkyl, -C₀-C₆ alkyl-OC(O)NR'R", -C₀-C₆ alkyl-NR'R", wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and where R' and R" are independently H or C₁-C₆ alkyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17d, i.e., compounds of formula 17, wherein R₂ is hydrogen, or -C₀-C₆ alkyl-OC(O)-heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-1, i.e., compounds of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R₁ is pyridyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, pyridyloxy C₁-C₆ alkyl, benzofuranyloxy C₁-C₆ alkyl, benzothienyloxy C₁-C₆ alkyl, quinolinylloxy C₁-C₆ alkyl, isoquinolinylloxy C₁-C₆ alkyl, quinoxalinyloxy C₁-C₆ alkyl, quinazolinylloxy C₁-C₆ alkyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)NR'R", -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-piperidinyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-pyrrolidinyl, or -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-morpholinyl, wherein each heteroaryl, and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-1a, i.e., compounds of formula 17-1, wherein R₂ is hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, where the alkenyl group is optionally substituted with one or more halogens; C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ cycloalkylC₁-C₆ alkyl, phenyl, naphthyl, phenylC₁-C₆ alkyl, naphthylC₁-C₆ alkyl, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl,

pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-1b, i.e., compounds of formula 17-1, wherein R_2 is hydrogen, pyridyl, thiazolyl, pyrimidyl, pyrazolyl, pyridyloxy C_1-C_6 alkyl, pyrimidyloxy C_1-C_6 alkyl, thienyloxy C_1-C_6 alkyl, pyrrolyloxy C_1-C_6 alkyl, or thiazolyloxy C_1-C_6 alkyl, or $-C_0-C_6$ alkyl-OC(O)-heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein each heteroaryl and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkanoyl, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-1c, i.e., compounds of formula 17-1, wherein R_2 is hydrogen, $-CO_2R'$, $CONR'R''$, C_1-C_6 haloalkyl, where the haloalkyl group is optionally substituted with C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxyalkyl, hydroxy C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkanoyl, phenyloxy C_1-C_6 alkyl, naphthyloxy C_1-C_6 alkyl, $-C_0-C_6$ alkyl-OC(O) $NR'R''$, $-C_0-C_6$ alkyl- $NR'R''$, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkanoyl, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and where R' and R'' are independently H or C_1-C_6 alkyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-1d, i.e., compounds of formula 17-1, wherein R_2 is hydrogen, or $-C_0-C_6$ alkyl-OC(O)-heterocycloalkyl, where the heterocycloalkyl group is piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, wherein heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 alkanoyl, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-2, i.e., compounds of formula 17-1, 17-1a, 17-1b, 17-1c, or 17-1d, wherein R_1 is pyridyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalyl, or quinazolinyl, wherein each heteroaryl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, phenyl, pyridazinyl,

pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-3, i.e., compounds of formula 17-1, 17-1a, 17-1b, 17-1c, or 17-1d, wherein R_1 is pyridyloxy C_1-C_6 alkyl, benzofuranyloxy C_1-C_6 alkyl, benzothienyloxy C_1-C_6 alkyl, quinolinylloxy C_1-C_6 alkyl, isoquinolinylloxy C_1-C_6 alkyl, quinoxalinyloxy C_1-C_6 alkyl, or quinazolinylloxy C_1-C_6 alkyl, wherein each heteroaryl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-4, i.e., compounds of formula 17-1, 17-1a, 17-1b, 17-1c, or 17-1d, wherein R_1 is $-C_0-C_6$ alkyl- $OC(O)NR'R''$, $-C_0-C_6$ alkyl- $NR'R''$, $-C_1-C_6$ alkyl- $OC(O)$ -piperidinyl, $-C_1-C_6$ alkyl- $OC(O)$ -pyrrolidinyl, or $-C_1-C_6$ alkyl- $OC(O)$ -morpholinyl, wherein each heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halo C_1-C_4 alkyl, halo C_1-C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-5, i.e., compounds of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R_1 is $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, C_1-C_4 haloalkyl, or C_1-C_4 hydroxyalkyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H. In one embodiment, R_1 is as defined above and R_2 is H. In another embodiment, R_1 is as defined above and R_2 is methyl, ethyl, or cyclopropyl. In still another embodiment, R_1 is as defined above and R_2 is C_1-C_4 hydroxyalkyl. In a further embodiment, R_1 and R_2 are independently $-CO_2-C_1-C_4$ alkyl. In another embodiment, R_1 and R_2 are independently C_1-C_2 hydroxyalkyl. In yet another embodiment, R_1 is C_1-C_2 hydroxyalkyl and R_2 is methyl or ethyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 17-6, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15, wherein R_1 is H or C_1-C_6 alkoxy, R_2 is H or C_1-C_6 alkoxy, and R_{1a} and R_{2a} are both H. In one embodiment, R_1 is C_1-C_6 alkoxy and R_2 is H or C_1-C_6 alkoxy. In another embodiment R_1 and R_2 are independently C_1-C_6 alkoxy. In yet another embodiment R_1 and R_2 are both H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-7, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R_1

and R_2 are both C_2 - C_4 alkenyl optionally substituted with one or more halogens (such as F or Cl), and R_{1a} and R_{2a} are both H. In one embodiment, R_1 and R_2 are the same. In a further embodiment, R_1 and R_2 are both C_2 alkenyl substituted with two halogens (such as F). R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-8, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R_1 and R_2 are both C_1 - C_2 haloalkyl and R_{1a} and R_{2a} are both H. R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R_1 and R_2 are the same and are $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CF_3 , or $-CF_2CH_3$.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-9, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R_1 and R_2 are both benzyl or phenethyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R_1 and R_2 are both benzyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-10, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R_1 and R_2 are both H or C_1 - C_4 alkyl and R_{1a} and R_{2a} are both H. R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R_1 and R_2 are both methyl. In another embodiment, both R_1 and R_2 are both isopropyl. In still another embodiment, one or R_1 and R_2 is methyl while the other is isopropyl. In yet another embodiment, both of R_1 and R_2 are ethyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-11, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R_1 is H, C_1 - C_4 alkyl, benzyl, phenethyl, or phenyl, where the phenyl portions of R_1 are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently halogen, C_1 - C_4 alkyl, or C_1 - C_4 alkoxy and R_2 is H or C_1 - C_4 alkyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other.

In one aspect, the invention provides compounds of formula 17-12, i.e., compounds of formula 17-11 where, R_2 is H and R_1 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), or R_1 is H and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, only one of R_1 and R_2 is isopropyl. In another embodiment, only one of R_1 and R_2 is ethyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-13, i.e., compounds of formula 17-11 where, R_2 is H and R_1 is phenyl substituted with one or two

halogens (such as F or Cl), or R_1 is H and R_2 is phenyl substituted with one or two halogens (such as F or Cl)

In one aspect, the invention provides compounds of formula 17-14, i.e., compounds of formula 17-11 where, R_2 is H and R_1 is benzyl substituted with one or two groups that are independently halogen (such as F or Cl), methyl, ethyl, methoxy, or ethoxy.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-15, i.e., compounds of formula 17-11 where, R_2 is methyl or ethyl, and R_1 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R_1 and R_2 are both ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-16, i.e., compounds of formula 17-11 where, R_2 is methyl or ethyl, and R_1 is phenyl substituted with one or two halogens (such as F or Cl).

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-17, i.e., compounds of formula 17-11 where, R_2 is methyl or ethyl, and R_1 is benzyl substituted with one or two groups that are independently halogen (such as F or Cl), methyl, ethyl, methoxy, or ethoxy.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-18, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R_1 and R_2 are independently H or $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ alkyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other. In one embodiment, R_1 is $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_2$ alkyl and R_2 is H. In another embodiment, R_1 is $-\text{CO}_2\text{-Et}$ and R_2 is H. In still another embodiment, R_1 is H and R_2 is $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_2$ alkyl. In yet another embodiment, R_1 and R_2 are both $-\text{CO}_2\text{-Et}$.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-19, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R_1 and R_3 form a double bond and R_{1a} and R_{3a} are both H. In one embodiment, R_2 is H. In another embodiment, R_2 is $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_4$ alkyl. In yet another embodiment, R_2 is $-\text{CO}_2\text{-Et}$. In still another embodiment, R_2 is methyl or ethyl. In still yet another embodiment, R_2 is thiazolyl, pyridyl or pyrimidyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-20, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R_1 is pyridyl, pyrimidyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cycloalkyl, or thienyl, R_2 is H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, or $\text{C}_3\text{-C}_6$ cycloalkyl, and R_{1a} and R_{2a} are both H. R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-21, i.e., compounds of formula 17-20 where, R_1 is pyridyl and R_2 is H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-22, i.e., compounds of formula 17-20 where, R₁ is pyridyl and R₂ is methyl or ethyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 17-23, i.e., compounds of formula 17-20 where, R₁ is pyridyl and R₂ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl. In another embodiment, R₂ is C₃ cycloalkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-24, i.e., compounds of formula 17-20 where, R₁ is pyrimidyl and R₂ is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-25, i.e., compounds of formula 17-20 where, R₁ is pyrimidyl and R₂ is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-26, i.e., compounds of formula 17-20 where, R₁ is pyrimidyl and R₂ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-27, i.e., compounds of formula 17-20 where, R₁ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl and R₂ is H.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-28, i.e., compounds of formula 17-20 where, R₁ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl and R₂ is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-29, i.e., compounds of formula 17-20 where, R₁ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl and R₂ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl. In one embodiment one of R₁ and R₂ is C₃ cycloalkyl. In another embodiment, both of R₁ and R₂ are C₃ cycloalkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-30, i.e., compounds of formula 17-20 where, R₁ is thienyl and R₂ is H.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-31, i.e., compounds of formula 17-20 where, R₁ is thienyl and R₂ is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-32, i.e., compounds of formula 17-20 where, R₁ is thienyl and R₂ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl. In one embodiment, R₂ is C₃ cycloalkyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 17-33, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R₂ is pyridyl, pyrimidyl, -CO₂-C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkyl, -C₁-C₄ alkyl-OC(O)NR'R'', benzimidazolyl, thiazolyl, or imidazolyl, and R₁ is H, methyl, or ethyl; where R' and R'' are independently H or C₁-C₄ alkyl. When R₁ is methyl or ethyl, R₁ and R₂ may be cis or trans relative to each other.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-34, i.e., compounds of formula 17-33 where, R₂ is pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, benzimidazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R₂ is thiazolyl and R₁ is H. In another embodiment, R₂ is thiazolyl and R₁ is methyl or ethyl. In still another embodiment, R₂ is pyridyl and R₁ is H. In

another embodiment, R₂ is pyridyl and R₁ is methyl or ethyl. In yet another embodiment, R₂ is pyrimidyl and R₁ is H. In another embodiment, R₂ is pyrimidyl and R₁ is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-35, i.e., compounds of formula 17-33 where, R₂ is -CO₂-Me or -CO₂-Et.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-36, i.e., compounds of formula 17-33 where, R₂ is methyl, ethyl, or propyl (either n or iso).

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-37, i.e., compounds of formula 17-33 where, R₂ is -CH₂-OC(O)NR'R", where R' and R" are independently H or C₁-C₂ alkyl. In one embodiment, R₁ is H. In another embodiment, R₁ is ethyl.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-38, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R₂ and R_{2a} combine to form oxo.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-39, i.e., compounds of formula 17-38 where, R₁ is H, C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, or -C₁-C₄ alkyl-OC(O)NR'R", where R' and R" are independently H or C₁-C₄ alkyl, and R_{1a} is H.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-40, i.e., compounds of formula 17-38 where, R₁ is H, methyl or ethyl. In one embodiment, R₁ is H. In another embodiment, R₁ is methyl or ethyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-41, i.e., compounds of formula 17-38 where, R₁ is C₃, C₅, or C₆ cycloalkyl. In one embodiment, R₁ is C₃ cycloalkyl. In another embodiment, R₁ is C₅ or C₆ cycloalkyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-42, i.e., compounds of formula 17-38 where, R₁ is -C₁-C₂ alkyl-OC(O)NR'R", where R' and R" are independently H, methyl, or ethyl.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-43, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R₃ is NR'R", OH, halogen, R_{3a} is H or halogen; or R₃ and R_{3a} combine to form oxo, =N-OH, or =N-O-C₁-C₄ alkyl. R₁ is H, pyridyl, pyrimidyl, C₁-C₄ alkyl; R₂ is H, C₁-C₄ alkyl, pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-44, i.e., compounds of formula 17-43 where, R₃ is NR'R"; R_{3a} is H; and R₁ and R₂ are independently methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R₁ and R₂ are the same, and they are cis, relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are the same, and they are trans, relative to each other. In still another embodiment R₁ is methyl or ethyl and R₂ is

methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other. In another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-45, i.e., compounds of formula 17-43 where, R_3 is $NR'R''$; R_{3a} is H; and R_1 is H, methyl, ethyl or propyl (n or iso); and R_2 is H, pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_1 is H and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R_1 is H and R_2 is thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_1 is methyl, ethyl or propyl (n or iso) and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R_1 is methyl, ethyl or propyl (n or iso) and R_2 is thiazolyl, or imidazolyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-46, i.e., compounds of formula 17-43 where, R_3 is $NR'R''$; R_{3a} is H; and R_1 is pyridyl or pyrimidyl; and R_2 is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-47, i.e., compounds of formula 17-43 where, R_3 is $NR'R''$; R_{3a} is H; R_1 is pyridyl, or pyrimidyl; and R_2 is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-48, i.e., compounds of formula 17-43 where R_1 is H and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R_2 is methyl. In yet another embodiment R_2 is ethyl. In another embodiment R_2 is propyl (n or iso).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-49, i.e., compounds of formula 17-43 where R_2 is H and R_1 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R_1 is methyl. In yet another embodiment R_1 is ethyl. In another embodiment R_1 is propyl (n or iso).

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-50, i.e., compounds of formula 17-43 where, R_3 is halogen; R_{3a} is H or halogen; and R_1 and R_2 are independently methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R_1 and R_2 are the same, and they are cis, relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are the same, and they are trans, relative to each other. In still another embodiment R_1 is methyl or ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment R_1 is methyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are trans, relative to each other. In another embodiment R_1 is ethyl and R_2 is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R_1 and R_2 are cis, relative to each other. In yet another embodiment

R₁ is ethyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are trans, relative to each other. In still another embodiment R₃ and R_{3a} are the same. When R₃ and R_{3a} are the same, they may both be F.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-51, i.e., compounds of formula 17-43 where, R₃ is OH; R_{3a} is H; and R₁ and R₂ are independently methyl, ethyl or propyl (n or iso). In one embodiment, R₁ and R₂ are the same, and they are cis, relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are the same, and they are trans, relative to each other. In still another embodiment R₁ is methyl or ethyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso). In another embodiment R₁ is methyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are cis, relative to each other. In yet another embodiment R₁ is methyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are trans, relative to each other. In another embodiment R₁ is ethyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are cis, relative to each other. In yet another embodiment R₁ is ethyl and R₂ is methyl, ethyl or propyl (n or iso), and R₁ and R₂ are trans, relative to each other.

In yet still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-52, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R₃ and R_{3a} combine to form oxo, =N-OH, or =N-O-C₁-C₄ alkyl; R₁ is H, pyridyl, pyrimidyl, C₁-C₄ alkyl (methyl, ethyl), or C₃-C₆ cycloalkyl; R₂ is H, C₁-C₄ alkyl (methyl, ethyl, isopropyl), pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} and R_{2a} are both H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-53, i.e., compounds of formula 17-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form oxo; and R₁ is C₃-C₆ cycloalkyl, pyridyl or pyrimidyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-54, i.e., compounds of formula 17-53 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl. In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, R₁ and R₂ are cis relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is H. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-55, i.e., compounds of formula 17-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form oxo; and R₁ is H or C₁-C₄ alkyl (such as methyl, ethyl or isopropyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-56, i.e., compounds of formula 17-55 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl. In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, when R₁ is C₁-C₄ alkyl, then R₁ and R₂ are cis relative to each other.

In still another embodiment, when R_1 is C_1 - C_4 alkyl, then R_1 and R_2 are trans relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are the same, and are methyl or ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-57, i.e., compounds of formula 17-52 where, R_1 and R_2 are both H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-58, i.e., compounds according to either formula 17-53 or 17-55 where, R_2 is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R_2 is thiazolyl, or imidazolyl. In still another embodiment, when R_1 is not H, then R_1 and R_2 are cis relative to each other. In still another embodiment, when R_1 is not H, then R_1 and R_2 are trans relative to each other. In still another embodiment, R_1 is pyrimidyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In yet still another embodiment, R_1 is pyridyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is pyrimidyl or pyridyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-59, i.e., compounds of formula 17-52 where, R_3 and R_{3a} combine to form $=N-OH$; and R_1 is C_3 - C_6 cycloalkyl, pyridyl or pyrimidyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-60, i.e., compounds of formula 17-59 where, R_2 is H, C_1 - C_4 alkyl. In one embodiment, R_2 is methyl. In another embodiment, R_2 is ethyl, in still another embodiment, R_2 is isopropyl. In still another embodiment, R_1 and R_2 are cis relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are trans relative to each other. In still another embodiment, R_1 is pyrimidyl and R_2 is H. In yet still another embodiment, R_1 is pyridyl and R_2 is H. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is H. In a further embodiment, R_1 is cyclopropyl and R_2 is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-61, i.e., compounds of formula 17-52 where, R_3 and R_{3a} combine to form $=N-OH$; and R_1 is H or C_1 - C_4 alkyl (such as methyl, ethyl or isopropyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-62, i.e., compounds of formula 17-61 where, R_2 is H, C_1 - C_4 alkyl. In one embodiment, R_2 is methyl. In another embodiment, R_2 is ethyl, in still another embodiment, R_2 is isopropyl. In still another embodiment, when R_1 is C_1 - C_4 alkyl, then R_1 and R_2 are cis relative to each other. In still another embodiment, when R_1 is C_1 - C_4 alkyl, then R_1 and R_2 are trans relative to each other. In another embodiment, R_1 and R_2 are the same, and are methyl or ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-63, i.e., compounds according to either formula 17-59 or 17-61 where, R_2 is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R_2 is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R_2 is thiazolyl, or imidazolyl. In still another embodiment, when R_1 is not H, then R_1 and R_2 are cis relative to each other. In still another embodiment, when R_1 is not H,

then R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-64, i.e., compounds of formula 17-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form =N-O-C₁-C₄ alkyl; and R₁ is C₃-C₆ cycloalkyl, pyridyl or pyrimidyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-65, i.e., compounds of formula 17-64 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl. In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, R₁ and R₂ are cis relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is H. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is H.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-66, i.e., compounds of formula 17-52 where, R₃ and R_{3a} combine to form =N-O-C₁-C₄ alkyl; and R₁ is H or C₁-C₄ alkyl (such as methyl, ethyl or isopropyl).

In another aspect, the invention provides compounds of formula 17-67, i.e., compounds of formula 17-66 where, R₂ is H, C₁-C₄ alkyl. In one embodiment, R₂ is methyl. In another embodiment, R₂ is ethyl, in still another embodiment, R₂ is isopropyl. In still another embodiment, when R₁ is C₁-C₄ alkyl, then R₁ and R₂ are cis relative to each other. In still another embodiment, when R₁ is C₁-C₄ alkyl, then R₁ and R₂ are trans relative to each other. In another embodiment, R₁ and R₂ are the same, and are methyl or ethyl.

In still yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-68, i.e., compounds according to either formula 17-64 or 17-66 where, R₂ is pyrimidyl, pyridyl, thiazolyl, or imidazolyl. In one embodiment, R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In another embodiment, R₂ is thiazolyl, or imidazolyl. In still another embodiment, when R₁ is not H, then R₁ and R₂ are cis relative to each other. In still another embodiment, when R₁ is not H, then R₁ and R₂ are trans relative to each other. In still another embodiment, R₁ is pyrimidyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In yet still another embodiment, R₁ is pyridyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl. In a further embodiment, R₁ is cyclopropyl and R₂ is pyrimidyl or pyridyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 17-69, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R₁ is pyridyl, pyrimidyl, -CO₂-C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkyl, -C₁-C₄ alkyl-OC(O)NR'R", benzimidazolyl,

thiazolyl, or imidazolyl, and R_2 is H, methyl, or ethyl; where R' and R'' are independently H or C_1 - C_4 alkyl. When R_2 is methyl or ethyl, R_1 and R_2 may be cis or trans relative to each other.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-70, i.e., compounds of formula 17-69 where, R_1 is pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, benzimidazolyl, or imidazolyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-71, i.e., compounds of formula 17-69 where, R_1 is $-\text{CO}_2\text{-Me}$ or $-\text{CO}_2\text{-Et}$.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-72, i.e., compounds of formula 17-69 where, R_1 is methyl, ethyl, or propyl (either n or iso).

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-73, i.e., compounds of formula 17-69 where, R_1 is $-\text{CH}_2\text{-OC(O)NR'R''}$, where R' and R'' are independently H or C_1 - C_2 alkyl. In one embodiment, R_2 is H. In another embodiment, R_2 is ethyl.

In a further aspect, the invention provides compounds of formula 17-74, i.e., compounds according to any one of formulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, or 16-15 wherein R_1 is $-\text{C}_1$ - C_4 alkyl- OC(O)NR'R'' ; R_2 is H or $-\text{C}_1$ - C_4 alkyl- OC(O)NR'R'' ; and R_{1a} , R_2 , R_3 , and R_{3a} are H; where R' and R'' are independently H or C_1 - C_3 alkyl. In one embodiment, R_1 and R_2 are both $-\text{CH}_2\text{-OC(O)NR'R''}$. In still another embodiment, R' and R'' are both H, methyl or ethyl. In yet another embodiment, at least one of R' and R'' is isopropyl.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-75, i.e., compounds according to any one of formulas 16 up to and including 16-15, or any one of formulas 17, up to and including 17-74, wherein the heterocycloalkyl group is morpholinyl optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, aryloxy, arylalkyloxy, $-\text{SO}_2$ -(C_1 - C_6 alkyl), $-\text{NR'R''}$, C_1 - C_6 alkanoyl, pyridyl, phenyl, or $-\text{SO}_2\text{-NR'R''}$, where each R' and R'' is independently H or C_1 - C_6 alkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-75a, i.e., compounds of formula 17-75 where the morpholinyl group is not attached to the sulfur of the SO_2 group via the ring nitrogen.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-75b, i.e., compounds of formula 17-75 where the morpholinyl group is attached to the sulfur of the SO_2 group via the ring nitrogen.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-76, i.e., compounds according to any one of formulas 16 up to and including 16-15, or any one of formulas 17, up to and including 17-74, wherein the heterocycloalkyl group is thiomorpholinyl optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl,

C₁-C₆ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, aryloxy, arylalkyloxy -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R", C₁-C₆ alkanoyl, pyridyl, phenyl, or -SO₂-NR'R", where each R' and R" is independently H or C₁-C₆ alkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-76a, i.e., compounds of formula 17-76 where the thiomorpholinyl group is not attached to the sulfur of the SO₂ group via the ring nitrogen.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-76b, i.e., compounds of formula 17-76 where the thiomorpholinyl group is attached to the sulfur of the SO₂ group via the ring nitrogen.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-77, i.e., compounds according to any one of formulas 16 up to and including 16-15, or any one of formulas 17, up to and including 17-74, wherein the heterocycloalkyl group is thiomorpholinyl S,S-dioxide optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, aryloxy, arylalkyloxy, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R", C₁-C₆ alkanoyl, pyridyl, phenyl, or -SO₂-NR'R", where each R' and R" is independently H or C₁-C₆ alkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-77a, i.e., compounds of formula 17-77 where the thiomorpholinyl group is not attached to the sulfur of the SO₂ group via the ring nitrogen.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-77b, i.e., compounds of formula 17-77 where the thiomorpholinyl group is attached to the sulfur of the SO₂ group via the ring nitrogen.

In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-78, i.e., compounds according to any one of formulas 16 up to and including 16-15, or any one of formulas 17, up to and including 17-74, wherein the heterocycloalkyl group is piperidinyl optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, aryloxy, arylalkyloxy, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R", C₁-C₆ alkanoyl, pyridyl, phenyl, or -SO₂-NR'R", where each R' and R" is independently H or C₁-C₆ alkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-78a, i.e., compounds of formula 17-78 where the thiomorpholinyl group is not attached to the sulfur of the SO₂ group via the ring nitrogen.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-78b, i.e., compounds of formula 17-78 where the thiomorpholinyl group is attached to the sulfur of the SO₂ group via the ring nitrogen.

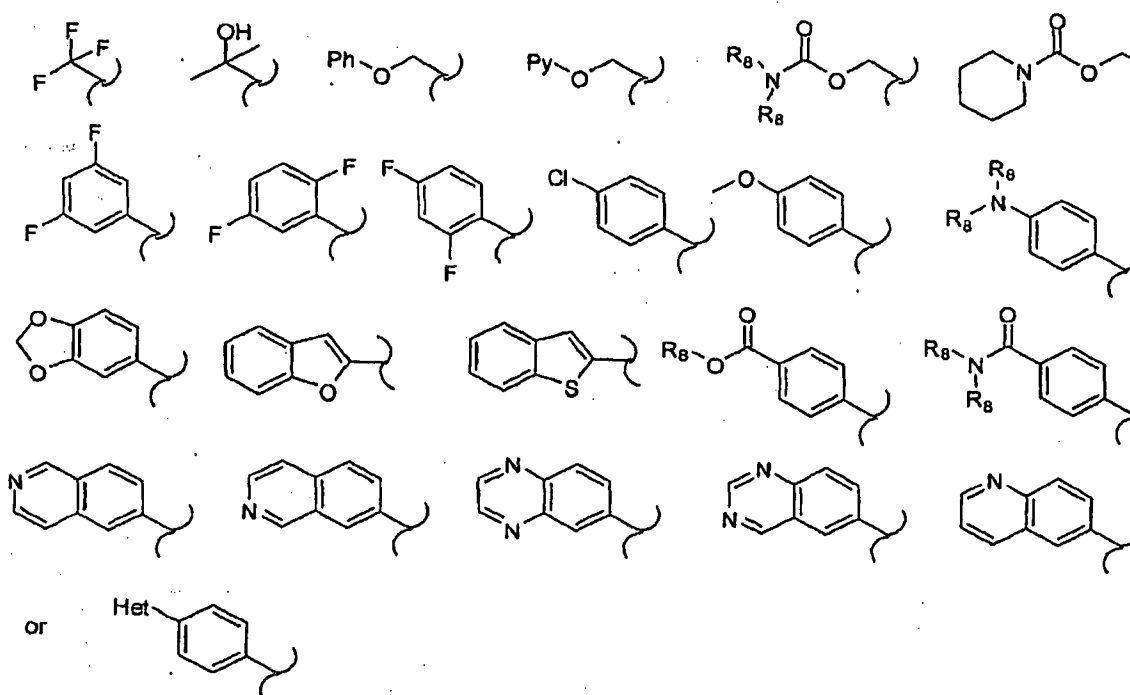
In yet another aspect, the invention provides compounds of formula 17-79, i.e., compounds according to any one of formulas 16 up to and including 16-15, or any one of

formulas 17, up to and including 17-74, wherein the heterocycloalkyl group is piperazinyl optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, aryloxy, arylalkyloxy, $-SO_2-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-NR'R''$, C_1-C_6 alkanoyl, pyridyl, phenyl, or $-SO_2-NR'R''$, where each R' and R'' is independently H or C_1-C_6 alkyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-79a, i.e., compounds of formula 17-79 where the thiomorpholinyl group is not attached to the sulfur of the SO_2 group via the ring nitrogen.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 17-79b, i.e., compounds of formula 17-79 where the thiomorpholinyl group is attached to the sulfur of the SO_2 group via the ring nitrogen.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 18, i.e., compounds of formulas 1 or 2, wherein R_1 is phenyl, benzyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, methyl, Ethyl, i-Propyl, i-Butyl, s-Butyl,



where Het at each occurrence is independently pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl;

Ph is phenyl;

Py is pyridyl;

the B-ring is pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, isoxazolyl, pyrimidyl or pyridyl, each of which is optionally substituted at a

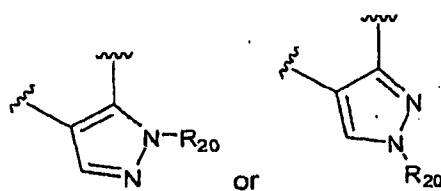
substitutable position with a group that is independently C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, amino, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ dialkylamino, C₁-C₆ alkylthio, halo, C₁-C₂ haloalkyl, C₁-C₂ haloalkoxy, or phenyl;

R₈ = H or C₁-C₆ alkyl (such as methyl);

R₂ = methyl, ethyl, isopropyl, vinyl, or allyl; and

R' = H or methyl.

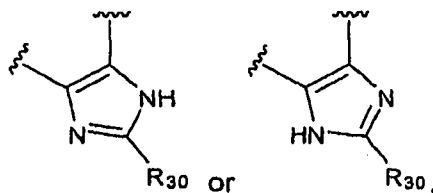
In another aspect, the invention provides compounds of formula 18-1, i.e., compounds of formula 18 where the B-ring has the formula:



wherein R₂₀ is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkylthio, halo, CF₃, or phenyl.

In still another aspect, the invention provides compounds of formula 18-2, i.e., compounds of formula 18-1 where R₂₀ is H, or C₁-C₆ alkyl. In another embodiment, R₂₀ is phenyl. In yet another embodiment, R₂₀ is H. In still another embodiment, R₂₀ is methyl or ethyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 18-3, i.e., compounds of formula 18 where the B-ring has the formula:



where R₃₀ is H, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, C₁-C₄ alkylthio, halo, CF₃, or phenyl.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 18-4, i.e., compounds of formula 18-3 where, R₃₀ is H, or C₁-C₆ alkyl. In another embodiment, R₃₀ is phenyl. In still another embodiment, when the R₃₀ group is attached to a carbon, R₃₀ is C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkylthio, halo, CF₃, or phenyl. In yet another embodiment, R₃₀ is H.

In another aspect, the invention provides compounds of formula 18-5, i.e., compounds of formula 18-4, where R₃₀ is amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino.

In another aspect, unless defined to the contrary, the invention provides compounds according to any of the above formulas where both R₃ and R_{3a} are H.

In another aspect, the invention provides compounds selected from:

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-dicyclopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

cis-(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methanol;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-cyclopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4(5H)-one;

4-(pyrimidin-5-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

6-methyl-4-(pyrimidin-5-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

4,6-dimethyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

(4-(pyrimidin-5-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methanol;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-methyl-4-(pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-cyclopropyl-4-(pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-fluorophenylsulfonyl)-4,6-dimethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

4,6-dimethyl-5-(pyridin-2-ylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(1,1-difluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(difluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

1,1'-(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4,6-diyl)diethanone;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(2,2-difluorovinyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(2,2-difluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(fluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(difluoro(methoxy)methyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis((trifluoromethoxy)methyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diisopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5'-(4-chlorophenylsulfonyl)-1',5',6',7'-tetrahydrospiro[cyclopropane-1,4'-pyrazolo[4,3-c]pyridine];

6-methyl-4-(pyrimidin-5-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

6-methyl-4-(pyridin-3-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

6-methyl-4-(pyridin-4-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one O-methyl oxime;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-N,N-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7-amine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7-amine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7-ol;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-7-fluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-7,7-difluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

6-methyl-4-(thiazol-2-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

4-(1H-imidazol-5-yl)-6-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

4-(1H-imidazol-2-yl)-6-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-isopropyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

6-benzyl-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(4-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

6-(4-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(3,5-difluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

4-(4-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

6-(4-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-3-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

6-(4-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(pyridin-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(pyridin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-4-pyrimidin-5-yl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4-carboxylate,;

ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-6-carboxylate;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4(5H)-one;

(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methanol;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

diethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4,6-dicarboxylate;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4,6-diyl)dimethanol;

(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate,

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-1-(dimethylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate;

4,6-diethyl-5-(pyridin-2-ylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

4-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-chloro-benzenesulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one oxime;

ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4-carboxylate;

4,6-diethyl-5-(4-fluorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methyl dimethylcarbamate;

2-(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)thiazole;

2-(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)thiazole;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methanol;

4,6-diethyl-5-(pyridin-2-ylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

4,6-diethyl-5-(pyridin-2-ylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

4,6-dimethyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

and stereoisomers, tautomers, mixtures of stereoisomers and/or tautomers or pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another aspect, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease comprising administering a therapeutically effective amount of a compound or salt of formula I to a patient in need of such treatment.

In another aspect, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease comprising administering a therapeutically effective amount of a compound or salt of formula Ia to a patient in need of such treatment

In still another aspect, the invention provides a composition comprising a compound or salt of formula 1 and at least one pharmaceutically acceptable solvent, adjuvant, excipient, carrier, binder or disintegrant.

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

In still another aspect, the invention provides a composition comprising a compound or salt of either formula Ia and at least one pharmaceutically acceptable solvent, adjuvant, excipient, carrier, binder or disintegrant.

In still another aspect, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease comprising administering a therapeutically effective amount of a compound or salt of formula I to a patient in need of such treatment.

In still another aspect, the invention provides a method of treating Alzheimer's disease comprising administering a therapeutically effective amount of a compound or salt of formula Ia to a patient in need of such treatment.

In another aspect, the compounds of the invention have minimal interaction or preferably, no interaction with Notch.

Definitions

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

It should be noted that, as used in this specification and the appended claims, the singular forms "a," "an," and "the" include plural referents unless the content clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to a composition containing "a compound" includes a mixture of two or more compounds. It should also be noted that the term "or" is generally employed in its sense including "and/or" unless the content clearly dictates otherwise.

Where multiple substituents are indicated as being attached to a structure, it is to be understood that the substituents can be the same or different. Thus for example " R_m optionally substituted with 1, 2 or 3 R_q groups" indicates that R_m is substituted with 1, 2, or 3 R_q groups where the R_q groups can be the same or different. It will be understood by those skilled in the art with respect to any group containing one or more substituents that such

groups are not intended to introduce any substitution or substitution patterns that are sterically impractical and /or synthetically non-feasible.

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

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

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

By "alkanoyl" is meant an acyl radical Alk-C(O)- , wherein Alk is an alkyl radical as defined herein. Examples of alkanoyl include acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, 2-methyl-butyryl, 2,2-dimethylpropionyl, valeryl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl and the like.

By "alkyl" and " $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl" in the present invention is meant straight or branched chain alkyl groups having 1-6 carbon atoms, such as, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, and 3-methylpentyl. It is understood that in cases where an alkyl chain of a substituent (e.g. of an alkyl, alkoxy or alkenyl group) is shorter or longer than 6 carbons, it will be so indicated in the second "C" as, for example, " $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ " indicates a maximum of 10 carbons. The term also includes substituted alkyl groups, and refers to an alkyl group in which 1 or more hydrogen atoms is replaced by a substituent independently selected from the group: acyl, acyloxy, alkoxy, amino (wherein the amino group may be a cyclic amine), aryl, heteroaryl, heterocyclyl, carboxyl, oxo, amido, cyano, cycloalkyl, cycloalkenyl, halogen, hydroxyl, nitro, sulfamoyl, sulfanyl, sulfinyl, sulfonyl, and sulfonic acid.

By "alkylene" is meant a diradical alkyl group, whereby alkyl is as defined above

By "alkoxy" and " $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy" in the present invention is meant straight or branched chain alkyl groups having 1-6 carbon atoms, attached through at least one divalent oxygen atom, such as, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, isopentoxy, neopentoxy, hexoxy, and 3-methylpentoxy.

"Alkenyl" and " $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl" means straight and branched hydrocarbon radicals having from 2 to 6 carbon atoms and from one to three double bonds and includes, for example, ethenyl, propenyl, 1-but-3-enyl, 1-pent-3-enyl, 1-hex-5-enyl and the like. The term also includes substituted alkenyl groups, and refers to an alkenyl group in which 1 or more hydrogen atoms is replaced by a substituent independently selected from the group: acyl,

acyloxy, alkoxy, amino (wherein the amino group may be a cyclic amine), aryl, heteroaryl, heterocyclyl, carboxyl, oxo, amido, cyano, cycloalkyl, cycloalkenyl, halogen, hydroxyl, nitro, sulfamoyl, sulfanyl, sulfinyl, sulfonyl, and sulfonic acid, for example 1H-pyrrol-2-ylmethylene

"Alkynyl" and "C₂-C₆ alkynyl" means straight and branched hydrocarbon radicals having from 2 to 6 carbon atoms and one or two triple bonds and includes ethynyl, propynyl, butynyl, pentyn-2-yl and the like. The term also includes substituted alkynyl groups, and refers to an alkynyl group in which 1 or more hydrogen atoms is replaced by a substituent independently selected from the group: acyl, acyloxy, alkoxy, amino (wherein the amino group may be a cyclic amine), aryl, heteroaryl, heterocyclyl, carboxyl, oxo, amido, cyano, cycloalkyl, cycloalkenyl, halogen, hydroxyl, nitro, sulfamoyl, sulfanyl, sulfinyl, sulfonyl, and sulfonic acid. By "aryl" is meant an aromatic carbocyclic group having a single ring (e.g., phenyl) or multiple condensed rings in which at least one is aromatic, (e.g., 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, naphthyl), which is optionally mono-, di-, or trisubstituted. Preferred aryl groups of the present invention are phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, fluorenyl, tetralinyl or 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl. The aryl groups herein are unsubstituted or substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such aryl groups may be optionally substituted with, for example, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halogen, hydroxyl, cyano, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, amino(C₁-C₆)alkyl, mono(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl or di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl.

By "arylalkyl" or "aralkyl" is meant the group -alkylene-aryl, wherein alkylene and aryl are defined herein.

By "aryloxy" is meant the group -O-aryl wherein the term aryl is as defined herein.

By "arylalkyloxy" or "aralkyloxy" is meant the group -O-C₁₋₄-alkylene-aryl wherein the terms aryl and alkylene are as defined herein. An example of arylalkyloxy is benzyloxy (or -O-CH₂-phenyl).

By "cycloalkyl" is meant a saturated carbocyclic radicals having three to twelve carbon atoms. The cycloalkyl can be monocyclic, a polycyclic fused system, or a bi or polycyclic bridged system, such as adamantyl or bicyclo[2.2.1] heptyl. Examples of such radicals include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. Preferred cycloalkyl groups are cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl. The cycloalkyl groups herein are unsubstituted or substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such cycloalkyl groups may be optionally substituted with, for example, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halogen, hydroxyl, cyano, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, amino(C₁-C₆)alkyl, mono(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl or di(C₁-C₆)alkylamino-(C₁-C₆)alkyl.

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

By "haloalkyl" is meant an alkyl radical having the meaning as defined above wherein one or more hydrogens are replaced by a halogen. Examples of such haloalkyls include chloromethyl, 1-bromoethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 1,1,1-trifluoroethyl and the like.

By "heteroaryl" is mean at least one or more aromatic ring systems of 5-, 6-, or 7-membered rings which includes fused ring systems of 9-11 atoms containing at least one and up to four heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. Heteroaryl groups of the present invention include pyridyl, pyrimidyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolizynyl, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolyl, isoindolyl, isobenzotetrahydrofuranlyl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridyl, benzotetrahydrofuranlyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoaxazinyl, benzisoaxazinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, chromonyl, chromanonyl, pyridyl-N-oxide, tetrahydroquinolyl, dihydroquinolyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl, dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, pyrrolyl N-oxide, pyrimidyl N-oxide, pyridazinyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, quinolinyl N-oxide, indolyl N-oxide, indolinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide, quinazolinyl N-oxide, quinoxalyl N-oxide, phthalazinyl N-oxide, imidazolyl N-oxide, isoxazolyl N-oxide, oxazolyl N-oxide, thiazolyl N-oxide, indolizynyl N-oxide, indazolyl N-oxide, benzothiazolyl N-oxide, benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-oxide, oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, benzothiopyranyl S,S-dioxide. Preferred heteroaryl groups include pyridyl, pyrimidyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, and pyrrolyl. More preferred heteroaryl groups include pyridyl, pyrimidyl, thienyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, and pyrrolyl. Still more preferred are pyridyl, pyrimidyl, thienyl, pyrrolyl and thiazolyl. The heteroaryl groups herein are unsubstituted or substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such heteroaryl groups may be optionally substituted with, for example, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halogen, hydroxyl, cyano, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆

haloalkoxy, amino(C₁-C₆)alkyl, mono(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl or di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl.

By "heterocycle", "heterocycloalkyl" or "heterocyclyl" is meant one or more carbocyclic ring systems of 4-, 5-, 6-, or 7-membered rings which includes fused ring systems of 9-11 atoms containing at least one and up to four heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. Preferred heterocycles of the present invention include morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl, homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl, dihydropyrazolyl, dihydropyridyl, dihydropyrimidyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl S-oxide, tetrahydrothienyl S,S-dioxide and homothiomorpholinyl S-oxide. More preferred are piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl. The heterocycle groups herein are unsubstituted or substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such heterocycle groups may be optionally substituted with, for example, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halogen, hydroxyl, cyano, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, amino(C₁-C₆)alkyl, mono(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, di(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl or =O.

By "hydroxyalkyl" is meant an alkyl substituted with a hydroxyl, such as hydroxymethyl, 1-hydroxypropyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxyethyl, or 3-hydroxybutyl.

Most compounds were named using Autonom 2000 4.01.305, which is available from Beilstein Information Systems, Inc, Englewood, Colorado, or ChemDraw v. 9.0.1 or 10.0, (available from Cambridgesoft at 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140). Alternatively, the names were generated based on the IUPAC rules.

The term "*rel*" is used to denote the relative configuration of any asymmetric center with respect to another stereocenter within the same molecule or, alternatively, to denote the relative configuration of any asymmetric center in one molecule with respect to the same stereocenter in its enantiomer when the absolute configurations have not been determined.

The compounds of this invention may contain one or more asymmetric carbon atoms, so that the compounds can exist in different stereoisomeric forms. These compounds can be, for example, racemates, chiral non-racemic or diastereomers. In these situations, the single enantiomers, i.e., optically active forms can be obtained by asymmetric synthesis or by resolution of the racemates. Resolution of the racemates can be accomplished, for

example, by conventional methods such as crystallization in the presence of a resolving agent; chromatography, using, for example a chiral HPLC column; or derivatizing the racemic mixture with a resolving reagent to generate diastereomers, separating the diastereomers via chromatography, and removing the resolving agent to generate the original compound in enantiomerically enriched form. Any of the above procedures can be repeated to increase the enantiomeric purity of a compound.

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

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

The term "acid prodrug group" denotes a moiety that is converted in vivo into an active carboxylic acid compound of formula I. Such prodrug groups are generally known in the art and include ester forming groups, to form an ester prodrug, such as benzyloxy, di(C₁-C₆)alkylaminoethyloxy, acetoxymethyl, pivaloyloxymethyl, phthalidoyl, ethoxycarbonyloxyethyl, 5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl methyl, and (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted by N-morpholino and amide-forming groups such as di(C₁-C₆)alkylamino. Preferred prodrug groups include C₁-C₆ alkoxy forming an ester, and O⁻M⁺ where M⁺ represents a cation to form a salt of the acid. Preferred cations include sodium, potassium, and ammonium. Other cations include magnesium and calcium. Further preferred prodrug groups include O⁻M⁺⁺ where M⁺⁺ is a divalent cation such as magnesium or calcium.

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

The invention also encompasses the prodrugs of the compounds of Formula I. Those skilled in the art will recognize various synthetic methodologies that may be employed to prepare non-toxic pharmaceutically acceptable prodrugs of the compounds encompassed by Formula I. Those skilled in the art will recognize a wide variety of non-toxic pharmaceutically

acceptable solvates, such as water, ethanol, mineral oil, vegetable oil, and dimethylsulfoxide.

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

Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preservative agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients that are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques. In some cases such coatings may be prepared by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. For example, a time delay material such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate may be employed.

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

Formulations for oral use may also be presented as lozenges.

Aqueous suspensions contain the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are suspending

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

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

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

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

Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol, glucose or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent, a preservative and flavoring and coloring agents. The pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable

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

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

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

For disorders of the eye or other external tissues, e.g., mouth and skin, the formulations are preferably applied as a topical gel, spray, ointment or cream, or as a suppository, containing the active ingredients in a total amount of, for example, 0.075 to 30% w/w, preferably 0.2 to 20% w/w and most preferably 0.4 to 15% w/w. When formulated in an ointment, the active ingredients may be employed with either paraffinic or a water-miscible ointment base.

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

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

Formulations suitable for topical administration to the eye also include eye drops wherein the active ingredients are dissolved or suspended in suitable carrier, especially an aqueous solvent for the active ingredients. The anti-inflammatory active ingredients are preferably present in such formulations in a concentration of 0.5 to 20%, advantageously 0.5 to 10% and particularly about 1.5% w/w. For therapeutic purposes, the active compounds of this combination invention are ordinarily combined with one or more adjuvants appropriate to the indicated route of administration. The compounds may be admixed with lactose, sucrose, starch powder, cellulose esters of alkanolic acids, cellulose alkyl esters, talc, stearic acid, magnesium stearate, magnesium oxide, sodium and calcium salts of phosphoric and sulfuric acids, gelatin, acacia gum, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, and/or polyvinyl alcohol, and then tableted or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets may contain a controlled-release formulation as may be provided in a dispersion of active compound in hydroxypropylmethyl cellulose. Formulations for parenteral administration may be in the form of aqueous or non-aqueous isotonic sterile injection solutions or suspensions. These solutions and suspensions may be prepared from sterile powders or granules having

111

one or more of the carriers or diluents mentioned for use in the formulations for oral administration. The compounds may be dissolved in water, polyethylene glycol, propylene glycol, ethanol, corn oil, cottonseed oil, peanut oil, sesame oil, benzyl alcohol, sodium chloride, and/or various buffers. Other adjuvants and modes of administration are well and widely known in the pharmaceutical art.

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

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

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

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

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

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

General Synthetic Procedures

The compounds of the invention can be prepared using methods known in the art of organic synthesis. For example, the compounds of the invention, as well as all intermediates, can be synthesized by known processes using either solution or solid phase

techniques, as shown below. Representative procedures for preparing compounds of the invention are outlined in the following schemes.

Additionally, as will be apparent to those skilled in the art, conventional protecting groups may be necessary to prevent certain functional groups from undergoing undesired reactions. Suitable protecting groups for various functional groups as well as suitable conditions for protecting and deprotecting particular functional groups are well known in the art. For example, numerous protecting groups are described in T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991, and references cited therein.

Certain abbreviations used throughout the specification have the following meanings:

BiNAP refers to 2,2'-bis-diphenylphosphanyl-[1,1']binaphthalenyl.

conc. refers to concentrated.

DBU refers to 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene.

DCM refers to dichloromethane.

DDC refers to dicyclohexylcarbodiimide.

DIEA refers to N,N-diisopropylamine.

DMA refers to N,N-dimethylacetamide.

DMAP refers to dimethylaminopyridine.

DMF refers to dimethyl formamide.

DMF-DMA refers to dimethyl formamide dimethylacetal.

DMSO refers to dimethylsulfoxide.

EDC refers to 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide, hydrochloride.

Et₂O or ether refers to diethyl ether.

EtOAc refers to ethyl acetate.

HATU refers to O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphate.

HBTU refers to 1-hydroxybenzotriazolyltetramethyl-uronium.

HPLC refers to high pressure liquid chromatography.

IC₅₀ refers to the molar concentration of a drug, which produces 50% of the maximum possible inhibition for that drug.

LCMS refers to liquid chromatography/mass spectrometer.

MeOH refers to methanol.

MMNG refers to 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine.

MP-TsOH refers to macroporous polystyrene backbone crosslinked (10-25%) with divinylbenzene that has been functionalized with a sulfonic acid group.

MS stands for mass spectrum.

m/z refers to mass to charge ratio.

NMR refers to nuclear magnetic resonance.

RT refers to room temperature.

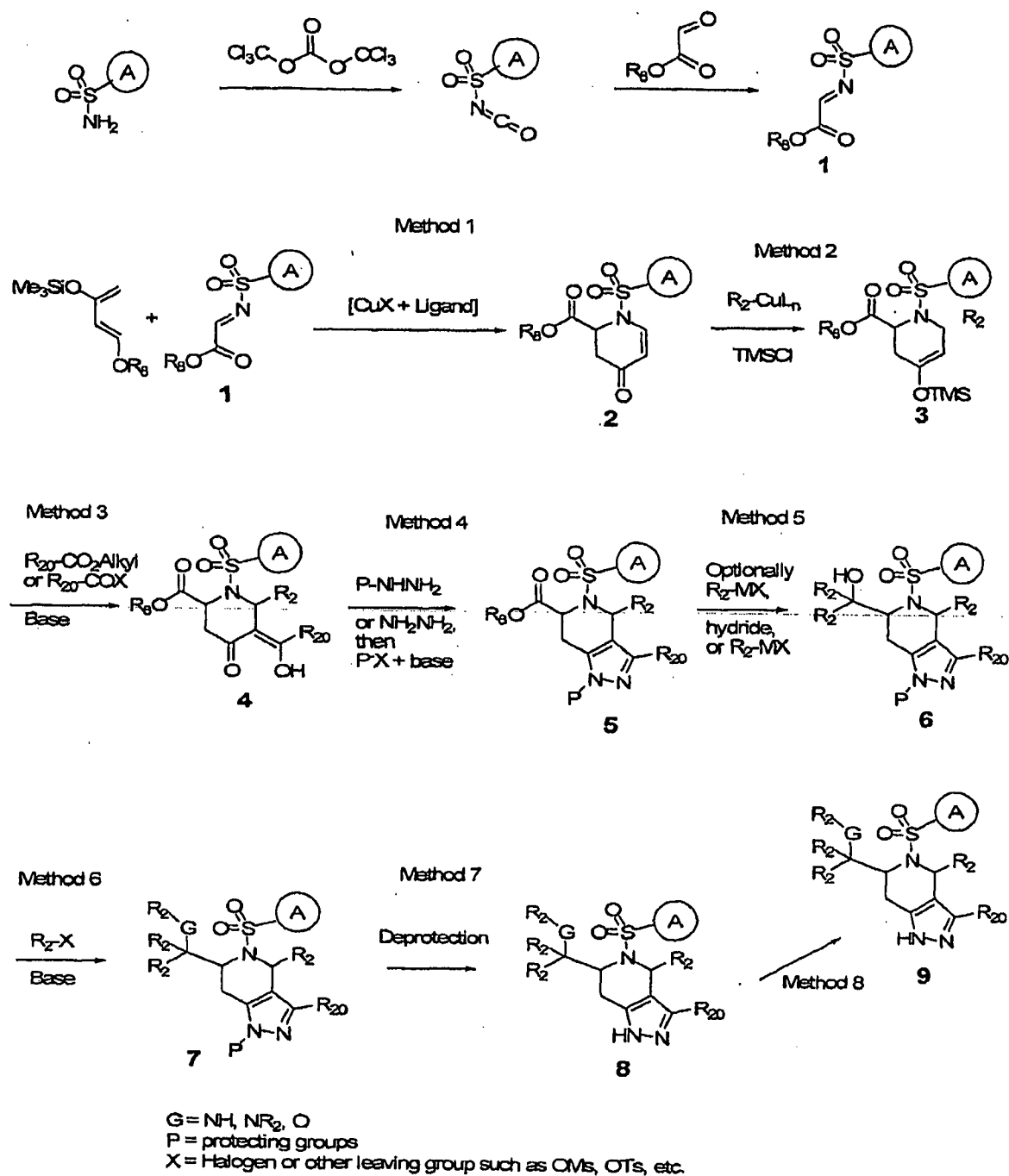
sat. refers to saturated.

THF refers to tetrahydrofuran.

TMS refers to tetramethylsilane.

TMS-Cl refers to trimethylchlorosilane.

Scheme 1:



In the above scheme, each of the variables independently contains the definitions as described above. One of ordinary skill in the art will appreciate that the above scheme can be used to selectively produce a single diastereomer and/or a single enantiomer.

115

Method 1.

Sulfonyl glyoxaldehyde imines 1 (prepared according to Lit: *Synlett*, (1991), pp.29-30.) was condensed with Danishefsky's diene in a refluxing solvent (e.g. 50-250 °C in toluene, xylene, etc.), or at lower temperature (-78 to 50 °C) in a solvent (tetrahydrofuran, dichloromethane, acetonitrile, etc.) with a metal catalyst and ligand (e.g. Cu(ClO₄)(MeCN)₄ and S-di(p-tolyl)BINAP). The reaction can be worked up and purified according to literature to provide the ester enone sulfonamides 2.

Method 2.

Reaction of the ester enones 2 with an organocopper or organocuprate (e.g. vinyl(Me)CuCN example in Lit: *J. Am. Chem. Soc.* (2003), Vol. 68, pp.8867-8878 or *J. Org. Chem.* (1996), Vol. 61, 4594-4599) at low temperature (-100 to 25 °C) gives the enolate which may be trapped as an enol ether using TMS-Cl or other electrophile. After quenching the reaction, the product enol ethers 3 are isolated after a typical workup.

Method 3.

The enol ethers 3 can generate the enolate by addition of methyllithium or other nucleophile in a solvent such as tetrahydrofuran. The enolate may be reacted with various electrophiles including ethyl formate, formyl pivalate, ethyl trifluoroacetate, pyruvonnitrile and others to yield enol ketones 4 upon typical workup and purification.

Method 4.

The enol-ketones 4 was condensed with hydrazine or a substituted hydrazine (free hydrazine solution or salt) in a single solvent or combination of ethanol, acetic acid, tetrahydrofuran, toluene or others with or without added base such as sodium acetate. After a typical workup, the product pyrazoles 5 may be purified by chromatography or crystallization.

Method 5.

The ester group of pyrazoles 5 (or alternatively, the acid of pyrazole 5 which is formed by hydrolysis of the ester), under typical polar solvent (tetrahydrofuran, tetrahydropyran, etc.) and low temperature conditions (-100 to 25 °C) may be optionally reacted with one or more nucleophiles, sequentially either with or without intermediate workup. Nucleophiles such as lithium tri-s-butylborohydride, lithium tri-t-butoxyaluminum hydride, alkyl or aryl magnesium or lithium reagents, organocerium or organozinc reagents may react to yield the secondary or tertiary alcohol products 6 after workup and purification.

Alternatively, the acid of pyrazole 5 may be converted into a Weinreb amide and be further elaborated to generate, for example, a ketone from the acid.

Alternatively, the acid of pyrazole 5 may be reacted with some other coupling or activating reagent (such as DCC, EDC, HATU, HBTU, etc) to generate a species that can further be elaborated to generate, for example, an amide from the acid.

Method 6.

The alcohol pyrazole products 6 may be alkylated at the O-H position using various electrophilic reagents such as alkyl halides, benzylic halides and heterosubstituted alkyl and arylalkyl halides using a typical solvent (acetonitrile, etc.) and base (triethylamine, 4-dimethylaminopyridine, cesium carbonate, silver(I) oxide, etc.), or using activation and displacement conditions (i.e., Mitsunobu conditions with an acidic nucleophilic group like a sulfonamide, acylated amine, etc.). The alcohols 6 may also be acylated using typical conditions (acylation Lit. WO 2003/014075 or US 20050085506). After typical workup and purification by chromatography or crystallization the ether or amine substituted pyrazoles 7 may be obtained.

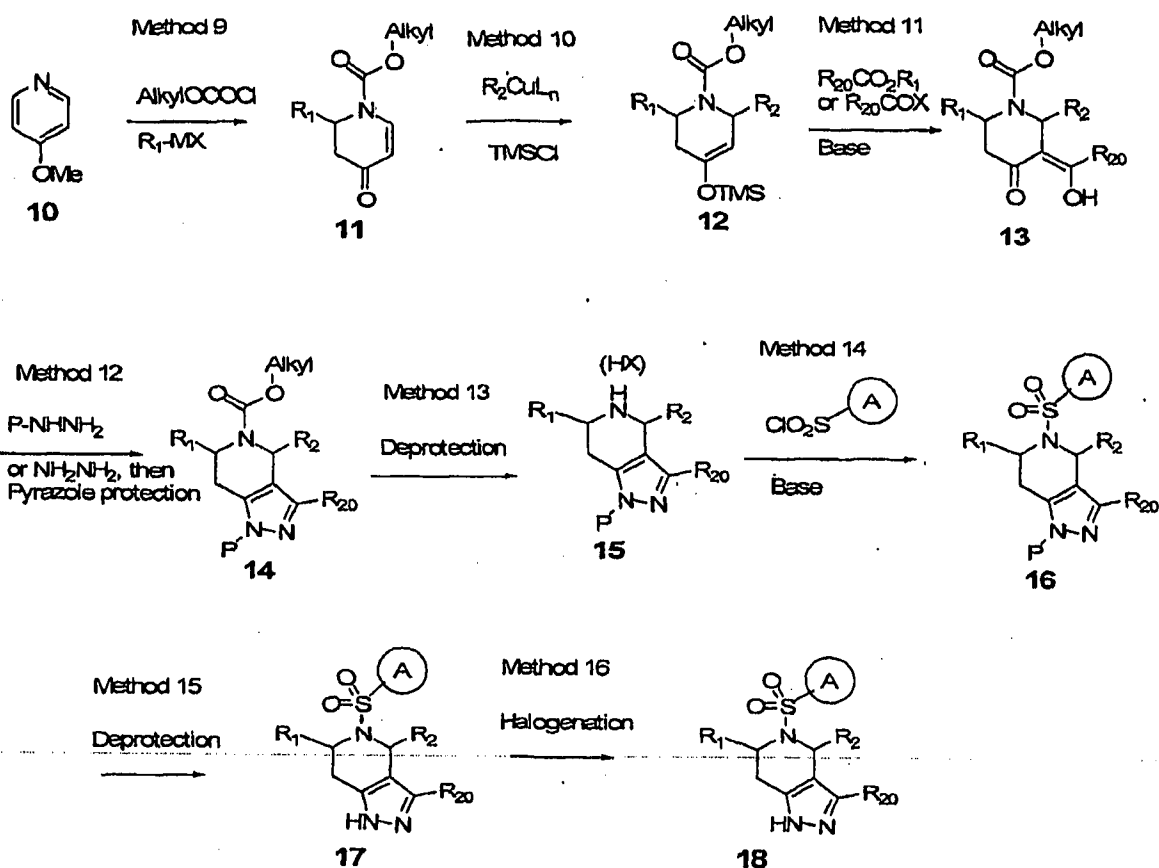
Method 7.

In the case of pyrazole products 7 with a protecting group on one of the pyrazole nitrogens, this group may be removed by common acidic, nucleophilic, oxidative or reductive conditions common to the protecting group to yield the free NH pyrazoles 8.

Method 8.

In the case of pyrazole products 7 or 8 without a carbon substituent ($R_{20} = H$), this C-H position may be halogenated by reagents such as N-chlorosuccinimide, bromine, etc. (bromination Lit. WO 2003/066634). After typical workup and purification by chromatography or crystallization the halogenated pyrazoles 9 may be further substituted at this position by nucleophiles or palladium mediated couplings.

Scheme 2



In the above scheme, each of the variables independently contains the definitions as described above, while alk is a $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl group. One of ordinary skill in the art will appreciate that the above scheme can be used to selectively produce a single diastereomer and/or a single enantiomer.

Method 9.

4-Methoxypyridine **10** may be reacted according to Lit. (*Tetrahedron Lett.*, (1986), Vol. 27 (38), pp.4549-4552 or *J. Am. Chem. Soc.* (2003), Vol. 68, pp.8867-8878.) with an organomagnesium reagent and a chloroformate (e.g. benzylchloroformate or phenyl chloroformate) at lower temperature (-78 to 50°C) in a solvent (tetrahydrofuran, dichloromethane, acetonitrile, etc.). The reaction can be worked up and purified according to Lit. to provide the enone carbamate **11**.

Method 10.

Reaction of the enone carbamate **11** according to Method 2 provides the product enol ether carbamate **12**.

Method 11.

The enol ether 12 can generate the enolate by addition of methyllithium or other nucleophile as in Method 3 and reacted to generate the enol ketone 13. Alternatively the enol ether 12 may be reacted with various electrophiles (e.g. dichloromethyl methyl ether, trimethylorthoformate, etc.) and a Lewis acid (tin chloride, titanium chloride, etc.) to yield an enol-ketone 13 upon typical workup and purification.

Method 12.

The enol-ketone 13 may be treated as in Method 4 to yield the pyrazole carbamate 14 which may be purified by chromatography or crystallization.

Method 13.

The pyrazole carbamate 14 may be deprotected by standard means as appropriate for the protection utilized (treatment with trimethylsilyl iodide, catalytic hydrogenation, sodium alkoxide, etc.) as described in Greene, Theodora W.; Wuts, Peter G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. 2nd Ed. (1991), p. 473. After typical workup and optional purification by chromatography or crystallization, the pyrazole piperidine 15 may be obtained as the free amine or as a salt form.

Method 14.

The pyrazole piperidine 15 may be sulfonylated with a sulfonyl chloride and organic or inorganic base (e.g. triethylamine, pyridine, aqueous sodium hydroxide, etc.) with or without a solvent such as dichloromethane or tetrahydrofuran at temperatures from 0 to 25 °C. After typical workup and optional purification by chromatography or crystallization, the pyrazole sulfonamide 16 may be obtained.

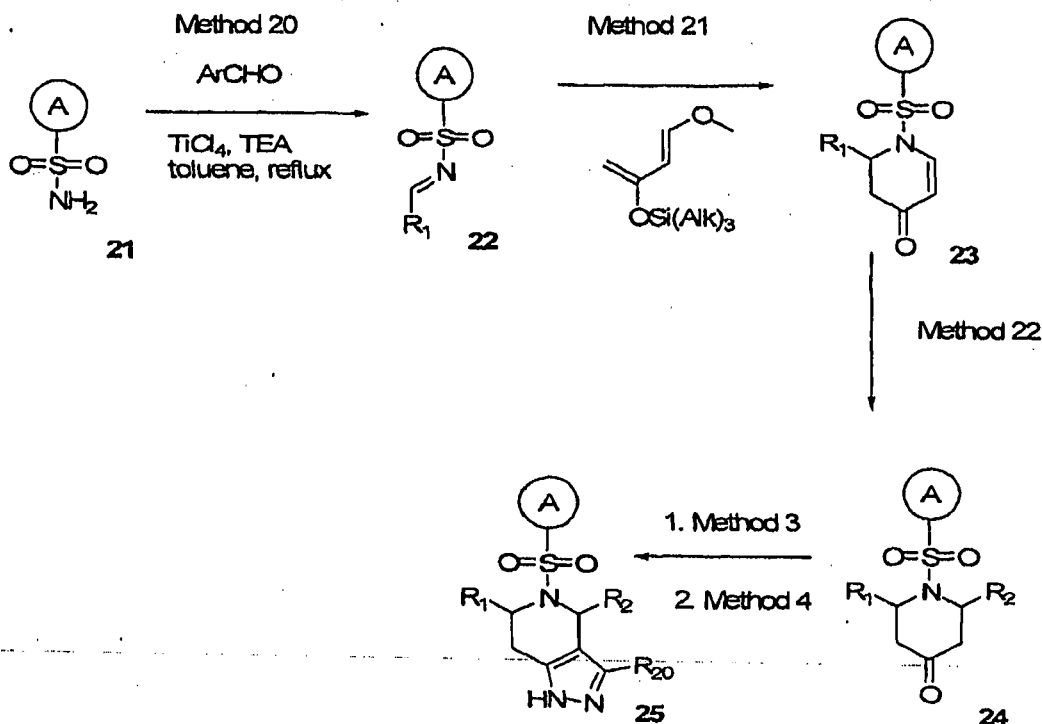
Method 15.

In the case of pyrazole products 16 with a protecting group on one of the pyrazole nitrogens, this group may be removed by common acidic, nucleophilic, oxidative or reductive conditions common to the protecting group to yield the free NH pyrazole 17.

Method 16.

In the case of pyrazole products 17 without a carbon substituent ($R_{20} = H$), this C-H position may be halogenated by reagents such as N-chlorosuccinimide, bromine, etc. (bromination Lit. WO 2003/066634.) After typical workup and purification by chromatography or crystallization the halogenated pyrazole 18 may be further substituted at this position by nucleophiles or palladium mediated couplings.

Scheme 3:



In the above scheme, each of the variables independently contains the definitions as described above, while each alk is independently $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl (preferably, methyl, ethyl, isopropyl, or tert-butyl). One of ordinary skill in the art will appreciate that the above scheme can be used to selectively produce a single diastereomer and/or a single enantiomer.

Method 20.

Aryl imines **22** are prepared by refluxing **21** with a suitable aryl aldehyde and a Lewis acid such as TiCl_4 in a suitable solvent such as toluene, benzene, etc. according to the procedure: W. Brian Jennings, et al., *Tetrahedron* (1991), Vol 47, No. 29, pp. 5561-5568.

Method 21.

Compounds **23** are prepared from compounds **22** by the Diels Alder reaction according to the literature procedure: Geoffrey R. Heintzelman, et al., *J. Org. Chem.*, (1996), Vol. 61, pp. 4594-4599.

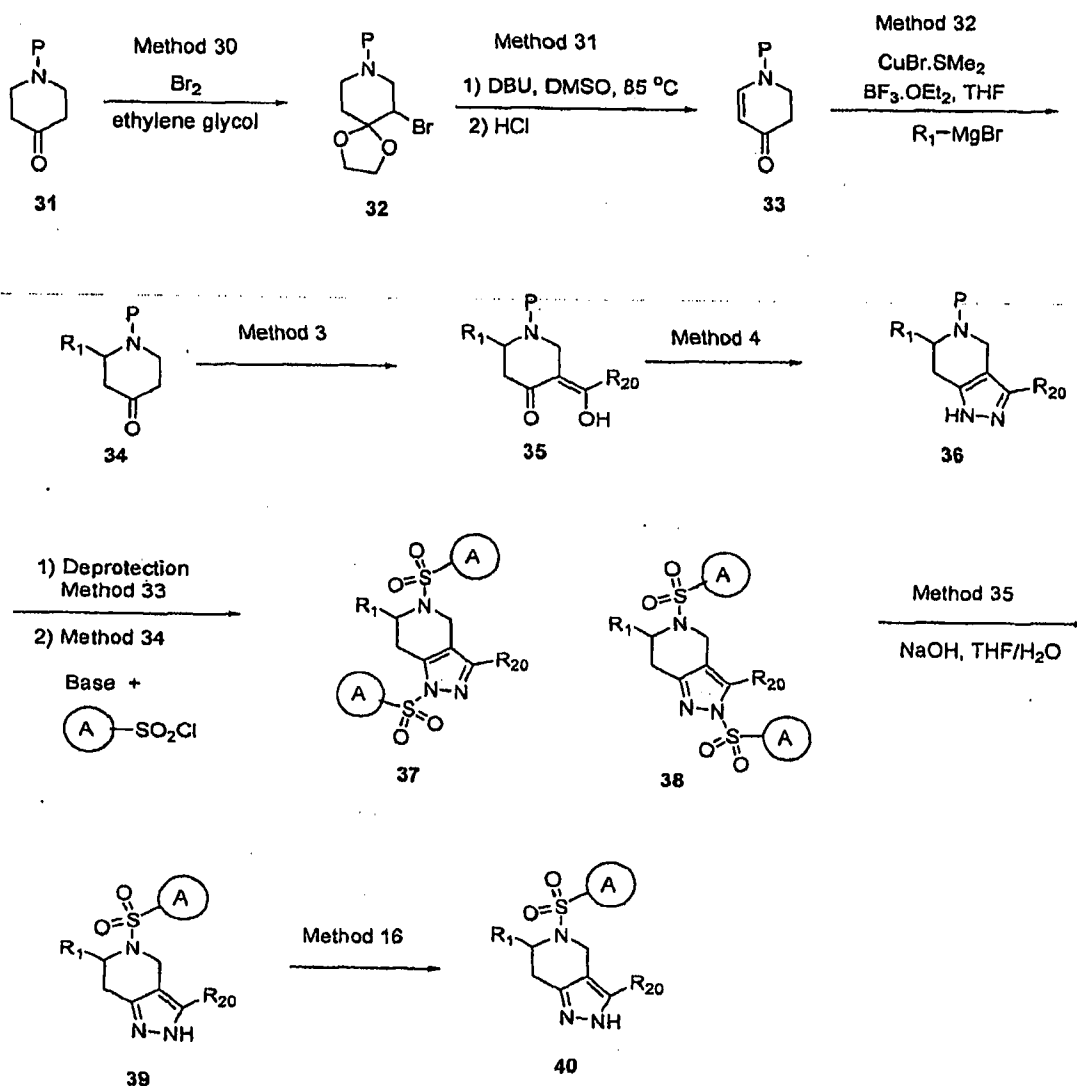
Method 22.

Compounds **24** are prepared from Compounds **23** by hydrogenation with H_2 and a suitable catalyst such as Pd on Carbon in a suitable solvent such as methanol or ethanol

etc. Compounds 24 can also be prepared using L-selectride by the procedure: Williams, Alfred L.; Abad Grillo, Teresa; Comins, Daniel L. Department of Chemistry, North Carolina State University, Raleigh, NC, USA. *Journal of Organic Chemistry* (2002), No.67 (6), pp. 1972-1973. Alternatively, Compounds 24 can be prepared according to Method 2 above, or Method 32 as outlined below.

Compounds 25 can be prepared by subjecting Compounds 24 to Method 3 and Method 4 as outlined above.

Scheme 4:



In the above scheme, each of the variables independently contains the definitions as described above, while P is a protecting group. One of ordinary skill in the art will appreciate

that the above scheme can be used to selectively produce a single diastereomer and/or a single enantiomer.

Method 30.

Benzyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate 31 (purchased from Aldrich, St. Louis, MO) was treated with bromine in ethylene glycol to yield compound 32.

Method 31.

Elimination of compounds 32 with a base such as DBU, DIEA, etc. in a suitable solvent such as DMSO DMF, DMA, etc. followed by hydrolysis gives compounds 33.

Method 32.

1,4-addition of aryl Grignard reagents to 33 with an in-situ formed $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /organo copper complex led to compounds 34: Alternatively, Compounds 34 can be prepared according to method 2 above. Alternatively, compounds 34 can be prepared asymmetrically by the rhodium catalyzed 1-4 addition of organozinc reagents to compounds 33 as described by Hayashi JACS. (2004), Vol.125, pp.6240-41. Alternatively, compounds 34 can be prepared asymmetrically by the rhodium/phosphoramidite catalyzed conjugate addition of arylboronic acids to compounds 33 as described by de Vries, Feringa, and Minnaard. *Org. Lett.*(2005), Vol.7, pp. 2433-35.

Compounds 36 are prepared by formylation or acylation of ketones 34 using method 3 and method 4.

Method 33.

Compounds 36 may be deprotected by standard means appropriate to the type of protection utilized as described in Greene, Theodora W.; Wuts, Peter G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis. 2nd Ed.* (1991), 473 pp. (treatment with trimethylsilyl iodide, catalytic hydrogenation, sodium alkoxide, etc.)

Method 34.

Sulfonylation is performed with a sulfonyl chloride and organic or inorganic base (e.g. triethylamine, pyridine, aqueous sodium hydroxide, DIEA, etc.) with or without a solvent such as dichloromethane or tetrahydrofuran at temperatures from 0 to 25 °C. After typical workup and optional purification by chromatography or crystallization, the di-sulfonylated products 37, and 38 are obtained.

Method 35.

The di-sulfonylated products 37, and 38 were selectively cleaved hydrolytically with a base such as NaOH, NaOMe, etc. in a suitable solvent such as THF, MeOH, Dioxane, H₂O, etc. to afford the products 39.

Experimental Procedures

Certain compounds of this invention are prepared from other compounds of this invention via -known reactions and functional group transformations. Examples of such transformations are ester hydrolysis, amide formation, and reductive alkylation; with examples of these are described in the preparations below. Starting materials are obtained from commercial sources or prepared by known methods as described in the examples below.

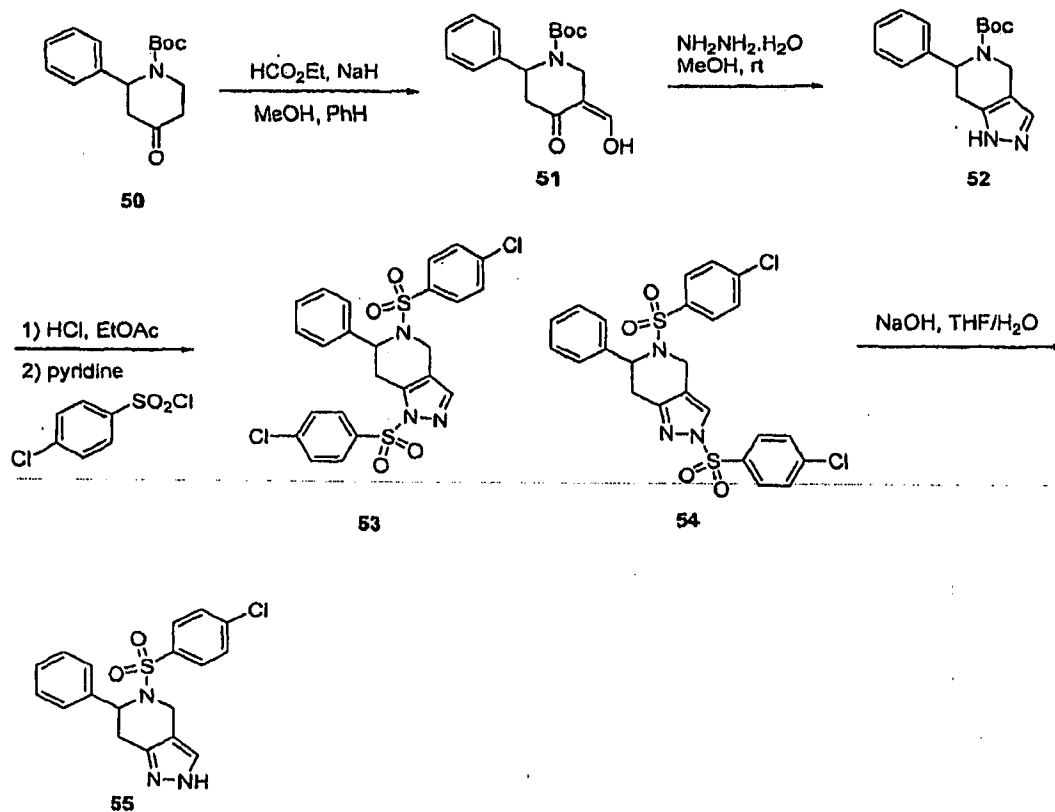
Compounds included in this invention are exemplified by the following examples, which should not be construed as limiting the scope of this disclosure. Analogous structures and alternative synthetic routes within the scope of the invention will be apparent to those skilled in the art.

Reagents and solvents obtained from commercial suppliers were used without further purification unless otherwise stated. Thin layer chromatography was performed on precoated 0.25 mm silica gel plates (E. Merck, silica gel 60, F254). Visualization was achieved using UV illumination or staining with phosphomolybdic acid, ninhydrin or other common staining reagents. Flash chromatography was performed using either a Biotage Flash 40 system and prepacked silica gel columns or hand packed columns (E. Merck silica gel 60, 230-400 mesh). Preparatory HPLC was performed on a Varian Prepstar high performance liquid chromatograph. ¹H NMR spectra were recorded on either a Varian Gemini 300 MHz spectrometer or a Bruker Avance 300 MHz spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm (δ) and were calibrated using the undeuterated solvent resonance as internal standard. Mass spectra were recorded on an Agilent series 1100 mass spectrometer connected to an Agilent series 1100 HPLC.

Purity of compounds were determined by HPLC/MS analysis by a variety of analytical methods:

[1] = 20% [B]: 80% [A] to 70% [B]: 30% [A] gradient in 1.75 min, then hold, at 2 mL/min, where [A]=0.1% trifluoroacetic acid in water; [B]=0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile on a Phenomenex Luna C18 (2) 4.6 mm X 30 cm column, 3 micron packing, 210 nm detection, at 35 °C.

[2]: An isocratic gradient employing 10-20% EtOH or isopropanol in hexane on a Chiralcel OD or Chiralcel OJ 2 cm X 25 cm column, 220 nm detection at rt.

Example 1**Preparation of 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (55)**

Synthesis of 5-hydroxymethylene-4-oxo-2-phenyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (51). To a suspension of the piperidin-4-one (50) (442 mg, 1.61 mmol) and 75 mg of NaH (60% suspension in mineral oil, 1.77 mmol) in 10 ml of benzene were added 1.3 ml of ethyl formate and 40 μl of methanol. The mixture was stirred at room temperature overnight. Water (5 ml) was added and the organic layer was separated. NaHSO_4 (10% Aq) was added to the aqueous layer to adjust pH to the range of 3-4 and then extracted with EtOAc twice (2 x 10 ml). Combined organic layers were washed with brine (5 ml) once, and dried (MgSO_4). After evaporation of solvent, the yellow oil was used for the next reaction without further purification. LCMS 326.1 ($\text{M} + 23$)

Synthesis of 6-phenyl-1,4,6,7-tetrahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carboxylic acid tert-butyl ester (52). Compound 51 (310 mg, 1.02 mmol) from the previous step was

124

dissolved in MeOH (3 ml). Hydrazine monohydrate (0.1 ml, 2.04 mmol) was added to the solution and then stirred at room temperature for 1 hour. Solvent was removed under reduced pressure to afford a yellow gel as the desired product. LCMS 300.2 (M + 1)

Synthesis of 1,5-bis-(4-chloro-benzenesulfonyl)-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (53) and its regioisomer (54). Compound **52** from the previous step (1.1g, 3.67 mmol) was dissolved in ethyl acetate (15 ml). HCl (g) was bubbled into the solution for 5 minutes. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was re-dissolved in pyridine (15 ml). 4-chlorophenylsulfonyl chloride (1.55 g, 2.2 eq.) was added to the solution at zero degrees. The mixture was stirred at zero degrees and slowly raised to room temperature upon stirring overnight. Ethyl acetate (100 ml) was added to the reaction mixture, and the solution was washed with sat. NaHCO₃ (2 x 25 ml), 10% HCl solution (2 x 25 ml) and brine (10 ml). Sample dried over (MgSO₄), and solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified via flash chromatography, eluted with EtOAc/hexane (15:85) to give a white solid as the mixture of two regioisomers. LCMS 569.9 (M + 23)

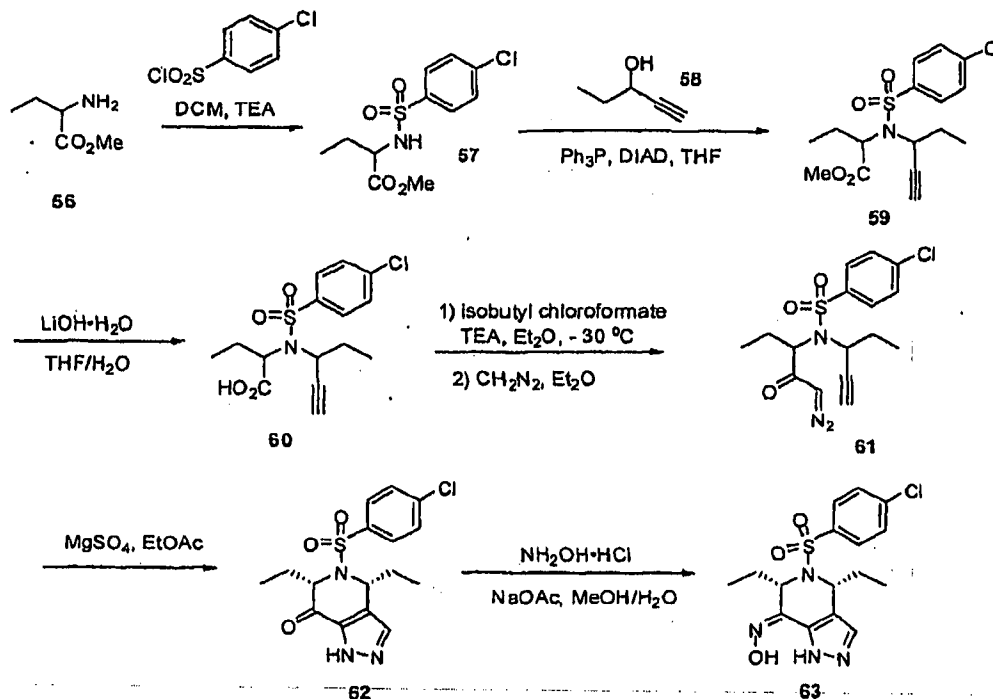
Synthesis of 5-(4-chloro-benzenesulfonyl)-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (55). Regioisomers **53** and **54** from the previous step (197 mg, 0.36 mmol) were dissolved in a mixture of THF and water (2:1, 4.5 ml). NaOH (1.1 ml, 1.0 M) was added to the solution and the mixture was stirred at 75 °C for 3 hours. After cooling to room temperature, ethyl acetate (50 ml) was added and mixture was washed with brine twice. Solvent was removed under reduced pressure to give an off-white solid as the pure product. LCMS 374.0 (M + 1)

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 6H), 5.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.8, 6.9 Hz, 1H).

The isomers were separated into chiral isomers using HPLC Method [2]

Enantiomer A: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 6H), 5.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.8, 6.9 Hz, 1H).

Enantiomer B: ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 6H), 5.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.8, 6.9 Hz, 1H).

Example 2

Synthesis of methyl 2-(4-chlorophenylsulfonamido)butanoate (57**).** Methyl 2-aminobutanoate hydrochloride **56** (25 g, 0.163 mol) was suspended in CH_2Cl_2 (100 mL) and triethylamine (50 mL) and 4-chlorobenzenesulfonyl chloride (37.8 g, 1.1 eq) were added to the mixture. The mixture was stirred at room temperature overnight. Diluted with 200 mL of CH_2Cl_2 and washed with water (3 x 50 mL), sat. NaHCO_3 (2 x 50 mL), brine (50 mL) and dried (MgSO_4). The solvent was removed by rotary evaporation to give the product **57** as a yellow oil. LCMS 292.0 (M + H).

Synthesis of methyl 2-(4-chloro-N-(pent-1-yn-3-yl)phenylsulfonamido)butanoate (59**).**

To a cooled, dry flask was added compound **57** (5.0 g, 17.14 mmol), triphenylphosphine (4.25 g, 16.34 mmol) and THF (50 mL). The flask was cooled to 0°C and 1-pentyn-3-ol **58** (1.35 mL, 15.59 mmol) in THF (50 mL) was added to the above solution.

Diisopropylazodicarboxylate (3.2 mL, 16.24 mmol) was then added and the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred over a weekend. The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was redissolved in EtOAc, washed with water, sat. NaHCO_3 , brine and dried (MgSO_4). After concentration in vacuo, the crude material was purified by flash chromatography to give the product **59** as a white solid.

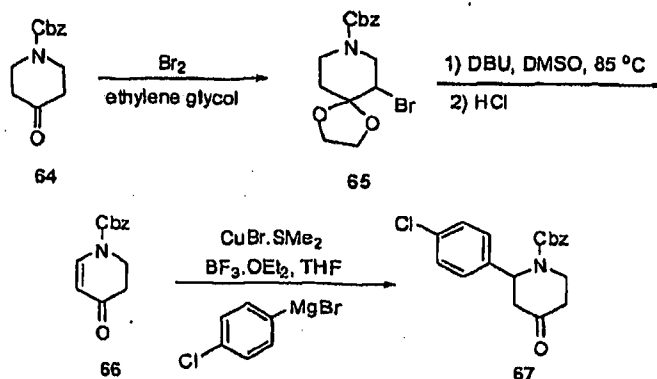
LCMS 380.0 (M + 23).

Synthesis of 2-(4-chloro-N-(pent-1-yn-3-yl)phenylsulfonamido)-butanoic acid (60). The compound **59** (584 mg, 1.63 mmol) was dissolved in THF (10 mL). Lithium hydroxide monohydrate (134 mg, 2.0 eq) was added followed by 10 mL of water. The mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed and the solution was adjusted to pH 3-4 using 3N HCl. The mixture was then extracted with EtOAc (4 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried (MgSO₄). After removal of the solvent a white solid was obtained as the product **60**. LCMS 366.0 (M + 23).

Synthesis of 4-chloro-N-(1-diazo-2-oxopentan-3-yl)-N-(pent-1-yn-3-yl)benzenesulfonamide (61). To a solution of the compound **60** (498 mg, 1.45 mmol) in 7.5 mL of Et₂O were added sequentially 0.24 mL of triethylamine (1.2 eq), 0.23 mL of isobutyl chloroformate (1.2 eq) at -30 °C. After being stirred at -30 °C for 15 min, diazomethane (prepared by mixing MNNG and KOH in diethyl ether) (excess) was added to the above mixture at 0 °C and stirred there for 5 hours. Glacial HOAc (1.5 mL) was added to destroy the excess diazomethane and the solution was extracted with EtOAc. The organic phase was washed with sat NaHCO₃, water, brine and dried (MgSO₄). LCMS 368.1 (M + 1).

Synthesis of (4R,6S)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one (62). The above solution of **61** was stirred at room temperature for four days. The *cis* isomer underwent 2 + 3 cycloaddition to give the desired product, which was separated from the *trans* uncyclized product by flash chromatography. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 6.6, 9.9 Hz, 1H), 2.11-1.75 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 6H); MS (m/z) 368.1 (M+H)⁺.

Synthesis of (4R,6S,Z)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one oxime (63). To a solution of compound **62** (67 mg, 0.17 mmol) in a mixture of MeOH/H₂O (5:1, 9 mL) was added NaOAc (141 mg, 1.7 mmol) followed by hydroxylamine hydrochloride (131.6 mg, 1.9 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature for a weekend. The solvent was removed by rotary evaporation and the residue was taken up in EtOAc. The organic phase was washed with water, brine and dried (MgSO₄). After removal of the solvent under reduced pressure, the crude product was purified by flash chromatography to give a white solid as the product **63**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.28 (bs, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.48 (dd, J = 4.5, 10.5 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (m/z) 383.0 (M+H)⁺.

Example 3

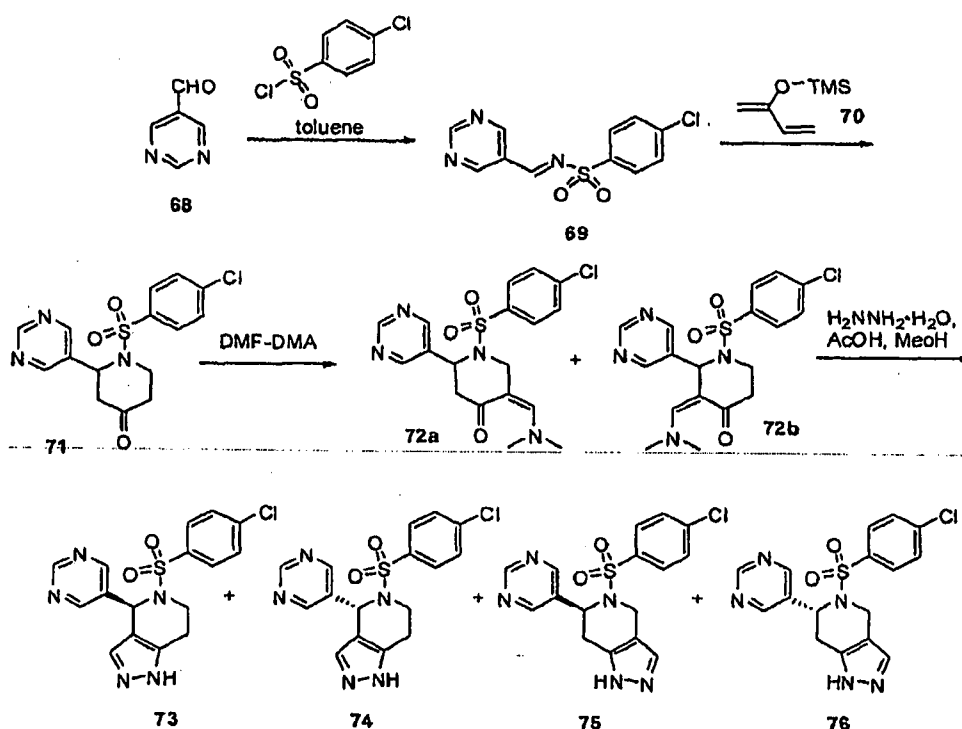
Synthesis of benzyl 6-bromo-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (65**).** A stirred solution of compound **64** (5.0 g, 21.43 mmol) in 40 mL of dry ethylene glycol was treated with bromine (27 mL, 52 mmol) in small portion over 3 hours at 35–40 °C under a nitrogen filled balloon. Bromine was added at a rate that was sufficient to maintain a red-orange color. The resulting mixture was stirred for an additional 2 hours. Anhydrous potassium carbonate (4.15 g, 21.43 mmol) was added to the reaction mixture, and stirring was continued until bubbling ceased. The mixture was diluted with water (40 mL) and extracted with diethyl ether (5 X 100 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated by rotary evaporation. Chromatography of the residue on silica gel with 20% EtOAc/hexanes gave the desired product **65**.

Synthesis of benzyl 4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (66**).** The compound **65** from the previous step (2.1 g, 5.8 mmol) was dissolved in DMSO (30 mL). Under a nitrogen atmosphere, DBU (0.98 mL, 1.14 eq.) was added and the mixture was heated at 80 °C for overnight. Water was added and the mixture was extracted with diethyl ether (5 X 60 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried (MgSO_4). The solvent was removed by rotary evaporation and the white oil was purified by flash chromatography to give the product **66** as a white oil.

Synthesis of benzyl 2-(4-chlorophenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate (67**).** $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ complex (1.49 g, 7.26 mmol) was added to 25 mL of anhydrous THF and cooled to -78 °C. 4-Chlorophenylmagnesium bromide (7.26 mL, 1.0 M in THF, 7.26 mmol) was added slowly via syringe. Stirring at -78 °C for 1 hour produced an orange then green-like suspension. Boron trifluoride dimethyl etherate (0.92 mL, 7.26 mmol) was added and stirred for 5 minutes. To the newly formed complex was then added over 1 hour a solution of the compound **66** (1.0 g, 4.32 mmol) in 15 mL of anhydrous THF. After stirring 2 hours at -78 °C, 16 mL of aq. 20% NH_4Cl /conc. NH_4OH (1:1) was added, and the mixture was allowed to

warm-up to room temperature. EtOAc was used to extract (3 x 100 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried (MgSO₄). Solvent was removed by rotary evaporation and the residue was purified by flash chromatography to give the product **67** as a colorless oil.

Example 4



Synthesis of (E)-4-chloro-N-(pyrimidin-5-ylmethylene)benzenesulfonamide (69). To a solution of 5-formyl pyrimidine (**68**, 1.0 g, 9.3 mmol) and 4-chlorobenzenesulfonamide (1.95 g, 10.2 mmol) in toluene (20 mL) was added 4 Å molecular sieves (1.0 g) and MP-TsOH (1.0 g). Dean-stark apparatus with reflux condenser was affixed to reaction vessel and reaction was heated at reflux for 18 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated in vacuo. The residue was taken up in EtOAc and filtered through Celite. The filtrate was concentrated in vacuo to yield 2.12 g (81%) **69** as a light brown solid. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.42 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.57 (d, 2H).

Synthesis of 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-2-(pyrimidin-5-yl)piperidin-4-one (71). To a solution of **69** (2.12 g, 7.5 mmol) in THF (15 mL) was added 2-(trimethylsilyl)-1,3-butadiene (**70**, 2.18 g, 15 mmol). The reaction was heated at reflux for 36 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated in vacuo to yield 3.33 g crude material.

The residue was purified by flash chromatography (3:1 hexanes/EtOAc) to yield 1.05 g (40%) **71** as a yellow solid. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.16 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 5.65 (d, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H).

Synthesis of 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-5-((dimethylamino)methylene)-2-(pyrimidin-5-yl)piperidin-4-one and 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-3-((dimethylamino)methylene)-2-(pyrimidin-5-yl)piperidin-4-one (72a, 72b). The compound **71** (0.20 g, 0.57 mmol) was dissolved in DMF-DMA (1 mL) and heated at 70 °C for 4 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo to yield 230 mg (99%) **72** as a yellow oil that was used without further purification. MS (m/z) 407. ($M+H$) $^+$.

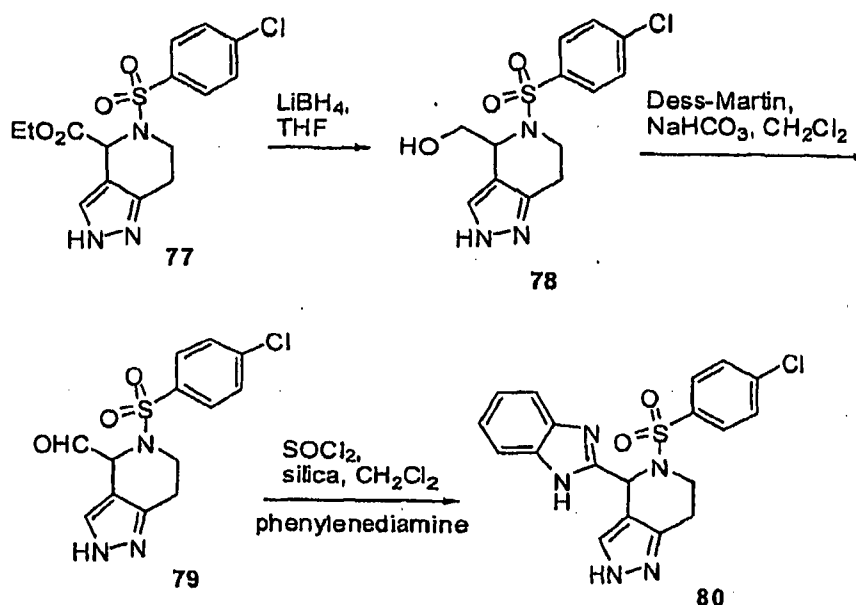
Synthesis of (rel S)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-(pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine, (rel R)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-(pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine, (rel S)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine and (rel R)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (73, 74, 75, 76). A flask was charged with compound **72** (230 mg, 0.55 mmol) and dissolved in acetic acid (2 mL) and methanol (1 mL). Hydrazine hydrate (0.083 mL, 1.7 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was taken up in EtOAc. The organic layer was washed with sat. NaHCO_3 , brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to yield 0.17 g crude material as a mixture of regioisomers. The residue was purified by chromatography using Method [2] to yield four separate compounds.

5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4-(pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (Enantiomers A and B)

^1H NMR (CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.16 (dd, J = 14.9, 6.1 Hz, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 16.4, 4.4 Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H); MS (m/z) 376.0 ($M+H$) $^+$.

5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (Enantiomers A and B)

^1H NMR (CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (bs, 1H), 5.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 16.8, 6.3 Hz, 1H); MS (m/z) 376.0 ($M+H$) $^+$.

Example 5

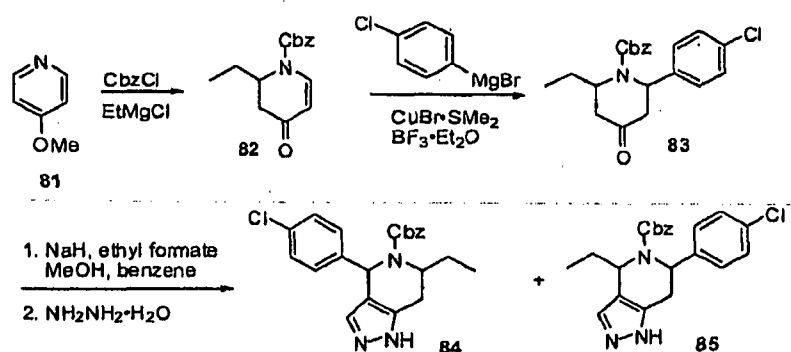
Synthesis of (5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methanol (78**).** Compound **77** (1.22 g, 3.3 mmol) was dissolved in THF (25 mL). Lithium borohydride (5.3 mmol) was added slowly and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched with water (25 mL) and Rochelle's salt (2.0 g). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to yield 0.9 g of **78** as a white foam (83%). ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.81 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.52-3.25 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 2H); MS (m/z) 328, ($M+H$) $^+$.

Synthesis of 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4-carbaldehyde (79**).** Compound **78** (0.50 g, 1.5 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (5 mL). NaHCO_3 (0.3 g, 3.6 mmol) was added, followed by Dess-Martin periodinane (0.78 g, 1.8 mmol). The reaction stirred at room temperature for two hours and was quenched with sat. NaHCO_3 (10 mL) and 10% w/v sodium bisulfite (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to yield 0.4 g of **79** as a white solid that was used without further purification.

Synthesis of 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (80**).** A flask was charged with silica (0.06 g) and

CH_2Cl_2 (5 mL). Thionyl chloride (0.015 mL) was added dropwise. After the addition was complete, the reaction stirred at room temperature for 1 hour. Compound **79** (0.05 g, 0.15 mmol) was added, followed by phenylenediamine (0.017 g, 0.15 mmol). The reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was diluted with EtOH and the resulting suspension was filtered. The filtrate was concentrated in vacuo and the resulting residue was purified by preparative HPLC using Method [1] to yield 7.8 mg (13%) **80** as a white powder. ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz), 3.42-3.34 (m, 3H); MS (m/z) 414.0 ($M+H$) $^+$.

Example 6



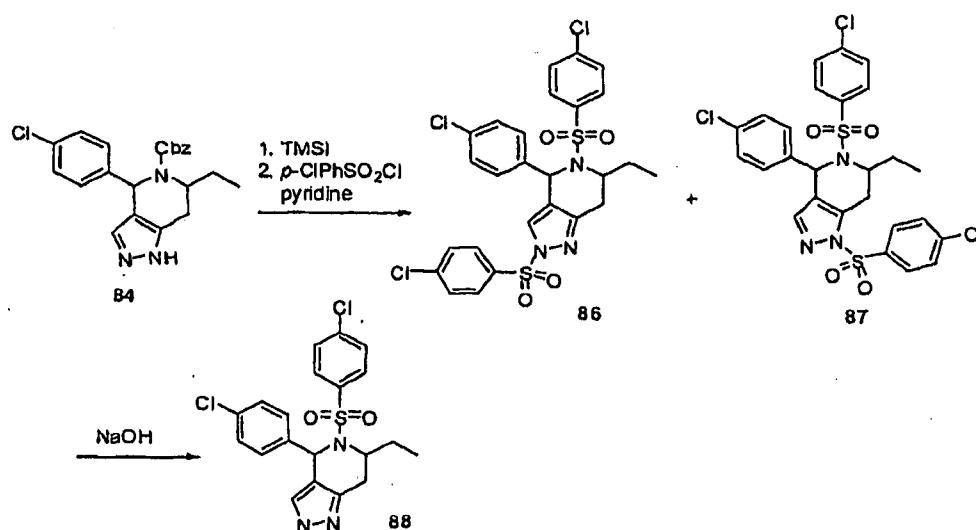
Synthesis of benzyl 2-ethyl-4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (82**).** To a solution of 4-methoxypyridine **81** (4.41 g, 40.5 mmol) in toluene (200 mL) at -20 °C was added CbzCl (5.7 mL, 40.5 mmol) in toluene (200 mL) dropwise. After 15 min, ethylmagnesium bromide (23 mL, 2M in THF, 46 mmol) was added dropwise. After 1 hr, 10% aqueous HCl (100 mL) was added and the mixture stirred overnight. The mixture was separated and the organic layer was washed with sat. NaHCO₃ and brine. It was dried and concentrated to afford **82** (9 g, 36.4 mmol, 89.9%) that was used directly in the next reaction.

Synthesis of benzyl 2-(4-chlorophenyl)-6-ethyl-4-oxopiperidine-1-carboxylate (83**).** CuBr·SMe₂ (5.6 g, 27.2 mmol) was added to dry THF (64 mL). It was cooled to -78 °C. 4-Chlorophenylmagnesium bromide (27.2 mL, 1M in THF, 27.2 mmol) was added to the mixture slowly over 1 hr at -78 °C. Then BF₃·Et₂O (3.44 mL, 27.2 mmol) was added and the mixture was stirred for 5 min. Then ketone **82** (4 g, 8.1 mmol) in THF (55 mL) was added slowly over 1 hr at -78 °C. After 2 hr stirring at -78 °C, an aqueous solution of NH₄Cl/conc. NH₄OH (1:1, 20%, 60 mL) was added. The mixture was warmed to rt and extracted with EtOAc (200 mL x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried and

concentrated to a residue and purified by silica gel chromatography (0-40% EtOAc/hexanes) to afford pure **83** (1 g, 2.7 mmol, 33%) as a mixture of *cis* stereoisomers.

Synthesis of benzyl 4-(4-chlorophenyl)-6-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5(4H)-carboxylate and benzyl 6-(4-chlorophenyl)-4-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5(4H)-carboxylate (84**, **85**).** To compound **83** (0.91 g, 2.4 mmol) in benzene (24 mL) at rt was added NaH (193 mg, 60% in mineral oil, 4.8 mmol) and MeOH (10 mL). Ethyl formate (0.44 mL, 5.5 mmol) was added and the reaction was stirred for 3 hr. TLC showed the consumption of **83**. The mixture was partitioned between aqueous citric acid (20%, 20 mL) and EtOAc (20 mL). The organic layer was washed with brine. It was dried and concentrated to a residue. The residue was dissolved in MeOH (20 mL). Hydrazine hydrate (0.24 mL, 4.9 mmol) was added and the mixture was stirred overnight at rt. The mixture was concentrated to a residue and purified by silica gel chromatography (10% to 50% EtOAc/Hexanes) to afford compounds **84** (0.2 g, 0.5 mmol, 22%) and **85** (0.5g, 1.3 mmol, 54%).

Example 7

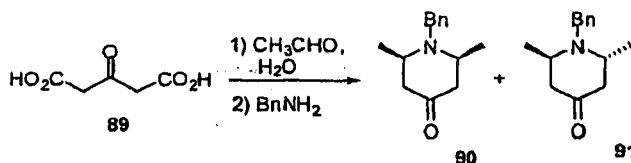


Synthesis of 4-(4-chlorophenyl)-2,5-bis(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine and 4-(4-chlorophenyl)-1,5-bis(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (86**, **87**).** To compound **84** (0.2 g, 0.5 mmol) in CH₃CN (3 mL) at -10 °C in the dark was added TMSI (0.17 mL, 1.2 mmol). The solution was stirred in dark while warmed up to rt for 1 hr. It was stirred at rt for 3 hr. The reaction mixture was cooled to -10 °C again and HCl in MeOH (1.25 M, 1.7 mL, 2.1 mmol) was added and the reaction was warmed to rt while stirring for 1.5 hr. The mixture was evaporated to dryness then EtOAc (5 mL) was added. It was

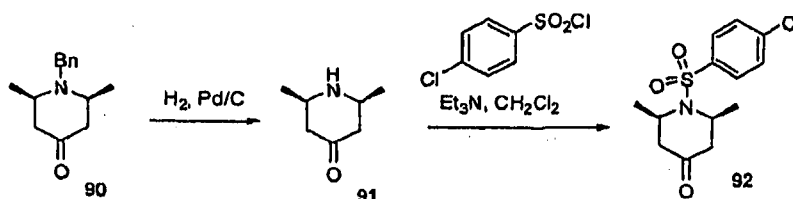
sonicated for 30 min and the solvent was decanted. This process was repeated another 2 times. The solid was dried and dissolved in pyridine (2 mL). *p*-Chlorophenylsulfonyl chloride (0.27g, 1.3 mmol) was added and the mixture was stirred at rt overnight. The pyridine was removed and the residue was partitioned between EtOAc and H₂O. The organic layer was washed with 10% citric acid, sat. NaHCO₃ and brine. It was dried and concentrated and purified by silica gel chromatography (0% to 40% EtOAc/ hexanes) to afford compounds **86** and **87** (70 mg, 0.1 mmol, 20%) as a mixture of *cis* regioisomers.

Synthesis of 4-(4-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (88**).** To compounds **86** and **87** (70 mg, 0.1 mmol) in THF (3.4 mL) was added aqueous NaOH (1M, 1.7 mL, 1.7 mmol) and H₂O (1.7 mL). The mixture was heated at 75 °C for 2 hr. The reaction was partitioned between EtOAc and H₂O. The organic layer was dried and concentrated and purified by silica gel chromatography (0% to 50% EtOAc/ hexanes) to afford compound **88** (50 mg, 0.1 mmol, 100%) as a mixture of *cis* stereoisomers.

Example 8

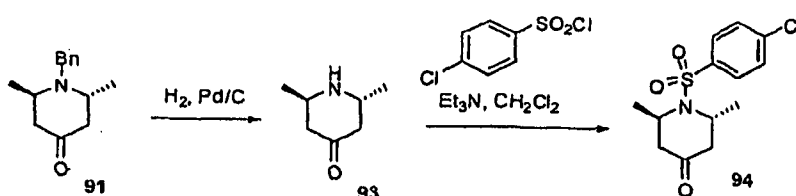


Synthesis of *cis* and *trans*-1-benzyl-2,6-dimethylpiperidin-4-one (90**, **91**).** The 1L 3-necked roundbottom flask, equipped with mechanical stirrer, reflux condenser, thermometer and addition funnel was charged with the solution of acetone dicarboxylic acid (40 g, 0.28 mol) in water (100 ml). The stirred solution was treated with acetaldehyde (25.3 g, 0.55 mol) at ambient temp. for 10 min., then benzylamine (30 ml, 0.28 mol) was added in small portions over 15 min. Vigorous gas evolution was observed and was moderated by use of a cooling bath (ice-water). The resulting yellow solution was stirred at ambient temperature for 78 hr. The stirred reaction mixture was acidified with aq. 1N HCl to pH2, stirred for 1 hr then neutralized with aq. sodium bicarbonate to pH7 and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 250 ml). Combined extracts were washed with brine and dried with anhydrous Na₂SO₄. The solution was filtered and evaporated to give brown liquid, 57 g. The isomeric piperidinones were separated by flash chromatography, eluting with CH₂Cl₂-EtOAc (9:1). The yield of the first-eluting compound, identified as the *cis*-isomer was 20 g. The yield of the second-eluting compound, identified as the *trans*-isomer was 25 g. A small amount of unresolved material was also collected (ca. 4.7 g).

Example 9

Synthesis of *cis*-2,6-dimethylpiperidin-4-one (91). The *cis*-*N*-benzyl-2,6-dimethylpiperidin-4-one **90** (1.85 g) was dissolved in EtOH (15 mL) and catalyst (0.5 g, Pd/C 5%) was added. Vigorously stirred slurry was kept under hydrogen atmosphere (60 psi) for 90 hr. The catalyst was removed by filtration through Celite and the filtrate was evaporated at 3 mmHg/40 °C. The residue **91** (ca. 1.12 g) was used in next experiment without further purification.

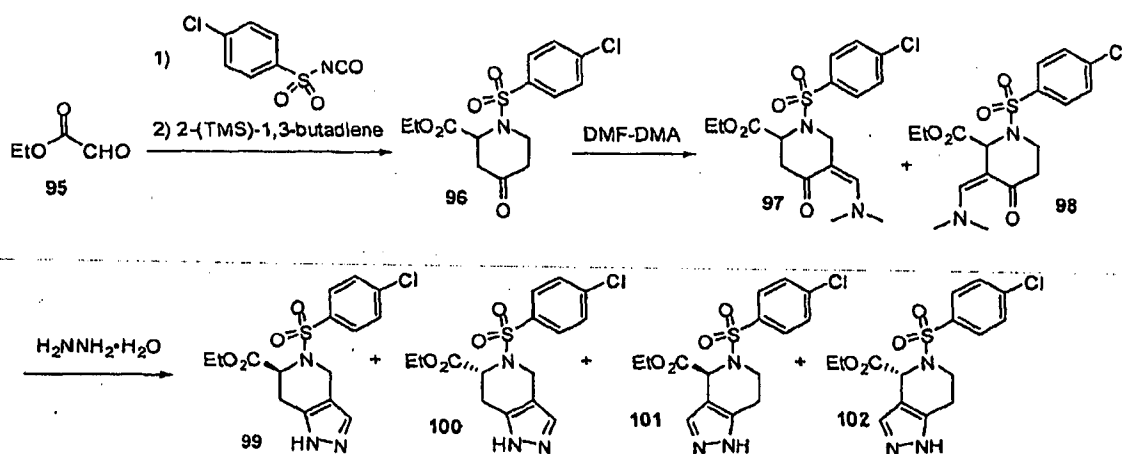
Synthesis of *cis*-1-(4-chlorophenylsulfonyl)-2,6-dimethylpiperidin-4-one (92). The crude *cis*-2,6-dimethylpiperidin-4-one **91** from previous experiment (1.1 g, 8.6 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL) and triethylamine (5 mL, 35 mmol) was added. Stirred solution was treated with 4-chlorobenzenesulfonyl chloride (2.2 g, 9.5 mmol). The mixture was stirred for 24 hr then was divided between water (100 mL) and CH₂Cl₂ (100 mL). Organic layer was washed with 0.2 N citric acid, water, brine and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solution was filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography, eluting with EtOAc-hexane (1:3) mixture. Yield 60 mg (2% after two steps).

Example 10

Synthesis of *trans*-2,6-dimethylpiperidin-4-one (93). *trans*-*N*-Benzyl-2,6-dimethylpiperidin-4-one (**91**; 7.5 g) was dissolved in EtOH (20 mL) and the catalyst (0.8 g, Pd/C 5%) was added. The slurry was vigorously stirred and kept under a hydrogen atmosphere (60 psi) for 90 hr. The catalyst was removed by filtration through Celite and the filtrate was evaporated at 3 mmHg/40 °C. The residue (ca. 5.2 g) was used without further purification.

Synthesis of *trans*-1-(4-chlorophenylsulfonyl)-2,6-dimethylpiperidin-4-one (94**).** *trans*-2,6-Dimethylpiperidin-4-one (**93**; 5.2 g, 39 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL) and triethylamine (22 mL, 155 mmol) was added. The solution was stirred and treated with 4-chlorobenzenesulfonyl chloride (9.2 g, 43 mmol). The mixture was stirred for 24 hr and then partitioned between water (300 mL) and CH_2Cl_2 (300 mL). The organic layer was washed with 0.2 N citric acid, water, brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent evaporated. The residue (6.7 g) was purified by flash chromatography, eluting with EtOAc-hexane (1:3) mixture to yield 3.6 g (35%, 2 steps) of product **94**.

Example 11



Synthesis of ethyl 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-oxopiperidine-2-carboxylate (96**).** A solution of ethyl glyoxalate **95** (4.5 mL, 23 mmol) and 4-chlorobenzene sulfonylisocyanate (5.0 g, 23 mmol) in toluene (60 mL) was heated at reflux for 36 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and 2-(trimethylsilyl)-1,3-butadiene (3.3 g, 23 mmol) was added. The reaction was heated at 50 °C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (5% EtOAc/hexanes) to yield 1.05 g (13%) **96** as a beige oil. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.73 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 4.87 (d, 1H), 4.76-4.75 (m, 1H), 4.17-3.76 (m, 5H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.12 (t, 3H).

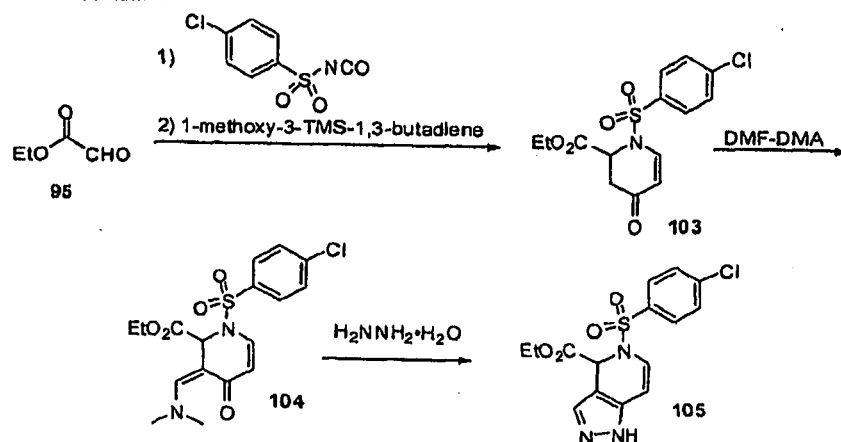
Synthesis of ethyl 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-5-((dimethylamino)methylene)-4-oxopiperidine-2-carboxylate and ethyl 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-3-((dimethylamino)methylene)-4-oxopiperidine-2-carboxylate (97**, **98**).** Compound **96** (0.82 g, 2.4 mmol) was dissolved in DMF-DMA (10 mL) and heated at 40°C for 2 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo to yield 900 mg (94%) of a mixture of compounds **97** and **98** as a yellow oil that was used without further purification.

Synthesis of (*rel S*)-ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-6-carboxylate, (*rel R*)-ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-6-carboxylate, (*rel S*)-ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4-carboxylate, and (*rel R*)-ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4-carboxylate (99, 100, 101, 102). A flask was charged with compounds 97 and 98 (900 mg, 2.24 mmol) in acetic acid (5 mL). Hydrazine hydrate (0.194 mL, 4.0 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was taken up in EtOAc. The organic layer was washed with sat. aqueous NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo to yield 0.55 g crude material as a mixture of regioisomers. The residue was purified by HPLC using Method [2] to afford compounds 99, 100, 101, and 102.

Ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-6-carboxylate (Enantiomers A and B) ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.03-3.85 (m, 2H), 3.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 15.9, 6.6 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.04 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS (m/z) 376.0 (M+H)⁺.

Ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4-carboxylate (Enantiomers A and B)

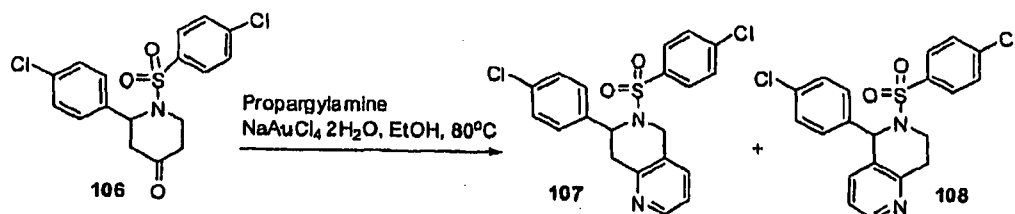
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.11-4.06 (m, 3H), 3.57-3.47 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (m/z) 370.0 (M+H)⁺.

Example 12**Synthesis of ethyl 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-2-carboxylate (103).**

A solution of ethyl glyoxalate (27 mL, 0.14 mol) and 4-chlorobenzene sulfonylisocyanate (20 mL, 0.14 mol) in toluene (300 mL) was heated at reflux for 60 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and 1-methoxy-3-trimethylsilyl-1,3-butadiene (27 mL, 0.14 mol) was added. The reaction was heated at 50 °C for 18 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (20% EtOAc/hexanes) to yield 16.0 g (34%) of compound **103** as a yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.81 (d, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 5.40 (d, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 3H), 2.86-2.81 (m, 2H), 1.16 (t, 3H).

Synthesis of ethyl 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-3-((dimethylamino)methylene)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-2-carboxylate (104). Compound **103** (5.0 g, 15 mmol) was dissolved in DMF-DMA (20 mL) and heated at 100 °C for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated in vacuo to yield compound **104** as a yellow oil that was used without further purification.

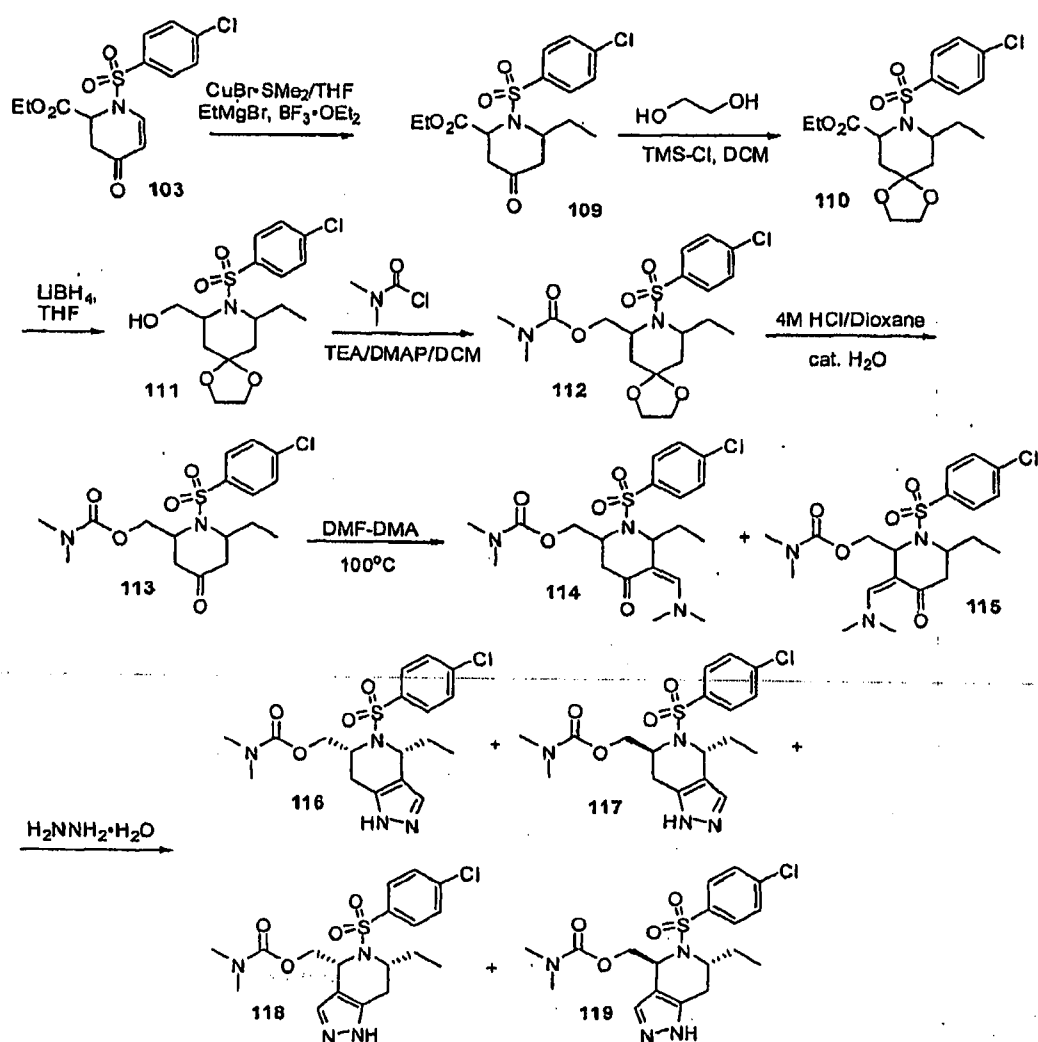
Synthesis of ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4-carboxylate (105). A flask was charged with compound **104** (5.8 g, 14.6 mmol), acetic acid (10 mL) and EtOH (10 mL). Hydrazine hydrate (1.4 mL, 30 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was taken up in EtOAc. The organic layer was washed with sat. aq. NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated in vacuo to yield crude material that was purified by flash chromatography (50% EtOAc/hexanes) to yield 1.63 g (30%) of compound **105** as a yellow foam. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.48-7.41 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 1H), 5.96-5.93 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.13-4.11 (m, 2H), 1.24-1.18 (m, 3H; MS (m/z) 368.0 (M+H)⁺.

Example 13

Synthesis of 7-(4-chlorophenyl)-6-(4-chlorophenylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine and 5-(4-chlorophenyl)-6-(4-chlorophenylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine (107**, **108**).** A sealed tube was charged with compound **106** (177mg, 0.46 mmol), propargylamine (59 μ L, 0.92 mmol), NaAuCl₄·H₂O (4.5 mg, 0.012 mmol) and EtOH (2 mL). The reaction mixture was heated at 80 °C for 6.5 hours. The cooled reaction was filtered, concentrated and the residue was taken up in CH₂Cl₂. The organic portion was washed with 1.0 N HCl (3 x 10 mL), water (1 x 10 mL), sat. aq. NaHCO₃ (3 x 10 mL), brine (1 x 10 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated to give the crude product. Purification by preparative TLC eluting with 2:1 hexanes/EtOAc yielded 37 mg of the less polar regioisomer **107** (TLC: 1:1 EtOAc/hexanes, R_f = 0.38) and 34 mg of the more polar regioisomer **108** (TLC: 1:1 EtOAc/hexanes, R_f = 0.25).

5-(4-Chlorophenyl)-6-(4-chlorophenylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.46-8.44 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.80, 2H), 7.31-7.25 (m, 5H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H); MS (m/z) 419.0 (M+H)⁺.

7-(4-Chlorophenyl)-6-(4-chlorophenylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.42 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28-7.08 (m, 6H), 5.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 17.4, 2.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 17.5, 6.6 Hz, 1H); MS (m/z) 419.0 (M+H)⁺.

Example 14

Synthesis of ethyl 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4-oxopiperidine-2-carboxylate (109**).** $\text{CuBr}_2 \cdot \text{SMe}_2$ (19.13 g, 93.1 mmol) was placed into a flame-dried flask along with THF (250 ml). The mixture was cooled to -78°C and ethylmagnesium bromide (31 ml, 3.0 M in ether, 93.1 mmol) was added slowly. The reaction was stirred for 45 minutes under nitrogen. Boron trifluoride dimethyl etherate was added (11.7 ml, 93.1 mmol) and the mixture stirred for 5 minutes. Ethyl 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-2-carboxylate (**103**; 8.0 g, 23.3 mmol) was added via syringe pump over a 2 hour period while maintaining -78°C bath temperature. The reaction was stirred for 4 hours and quenched with a 1:1 solution of 2% $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$. An equal amount of EtOAc and water was added and the mixture was filtered to remove solids. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with two more portions of EtOAc. The organic layers were combined and dried over Na_2SO_4 and concentrated to yield a colorless oil (7.74 g). The material was

purified by column chromatography using EtOAc/hexanes gradients to yield 5.84 g (67%) of a mixture of cis/trans (4:96) isomers.

Synthesis of ethyl 8-(4-chlorophenylsulfonyl)-9-ethyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane-7-carboxylate (110). Ethyl 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4-oxopiperidine-2-carboxylate (**109**; 5.31 g, 14.2 mmol), TMSCl (5.41 ml, 42.6 mmol), and ethylene glycol (3.96 ml, 71.0 mmol) were added to CH₂Cl₂ (50 ml) and refluxed under nitrogen for 3 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and taken up in equal portions of EtOAc and water. The aqueous layer was washed with several more portions of EtOAc, dried over Na₂SO₄, and concentrated to give 5.67 g (96%) of a mixture of cis/trans (4:96) isomers as a clear oil which solidified upon standing. The material was used without further purification.

Synthesis of (8-(4-chlorophenylsulfonyl)-9-ethyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)methanol (111). Ethyl 8-(4-chlorophenylsulfonyl)-9-ethyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane-7-carboxylate (**110**; 2.47g, 5.92 mmol) and lithium borohydride (4.7 ml, 2.0 M in THF, 9.48 mmol) were added to THF (15 ml). The mixture was stirred for 18 hours under nitrogen at rt which led to only a 25% conversion to the desired alcohol. Solid lithium borohydride was added in equivalent portions and the reaction monitored until the starting ester was consumed. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and equal portions of EtOAc and Rochelle's salt were added. The aqueous layer was washed with several more portions of EtOAc, dried with Na₂SO₄, and concentrated to give 2.44 g of crude oil. The material was purified by column chromatography using EtOAc/hexanes gradients to yield 1.26 g (57%) of a mixture of cis/trans isomers.

Synthesis of (8-(4-chlorophenylsulfonyl)-9-ethyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)methyl dimethylcarbamate (112). (8-(4-Chlorophenylsulfonyl)-9-ethyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)methanol (**111**; 1.19 g, 3.18 mmol) and triethylamine (2.21 ml, 15.9 mmol) were added to CH₂Cl₂ (15 mL) in a flame-dried flask and placed under N₂. DMAP (77.8 mg, .637 mmol) was added and the mixture stirred for 5 minutes. Dimethylcarbamoyl chloride (0.88 mL, 1.54 mmol) was added dropwise and the reaction stirred for 18 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and equal portions of EtOAc and water were added. The aqueous layer was extracted with several more portions of EtOAc. The combined organic layers were washed with a dilute NaOH solution, 10% citric acid, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated to yield 940 mg of **112** as a yellow oil. The material was purified by column chromatography using EtOAc/hexanes gradients to yield 836 mg (59%) of a mixture of cis/trans isomers.

Synthesis of (1-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4-oxopiperidin-2-yl)methyl dimethylcarbamate (113). (8-(4-Chlorophenylsulfonyl)-9-ethyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-7-yl)methyl dimethylcarbamate (112; 820 mg, 1.83 mmol) was dissolved in 4M HCl in dioxane (4 mL) and stirred for 18 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and compound 113 as a crude oil (113; 715 mg, 97%) was isolated. The material was used without further purification.

Synthesis of (1-(4-chlorophenylsulfonyl)-5-((dimethylamino)methylene)-6-ethyl-4-oxopiperidin-2-yl)methyl dimethylcarbamate and (1-(4-chlorophenylsulfonyl)-3-((dimethylamino)methylene)-6-ethyl-4-oxopiperidin-2-yl)methyl dimethylcarbamate (114, 115). (1-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4-oxopiperidin-2-yl)methyl dimethylcarbamate (113; 0.69 g, 1.71 mmol) was dissolved in DMF-DMA (3.41 mL, 25.6 mmol) and heated to 90 °C for 1 hour. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and used without further purification.

Synthesis of ((*rel* 4R,6R)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methyl dimethylcarbamate, ((*rel* 4R,6S)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methyl dimethylcarbamate, ((*rel* 4R,6R)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate, and ((*rel* 4S,6R)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate (116, 117, 118, 119). Compounds 114 and 115 (780 mg from previous step, 1.71 mmol) were dissolved in EtOH (6 mL) and acetic acid (0.25 mL). Hydrazine hydrate (0.41 mL, 8.55 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred for 18 hours at rt. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the crude material (600 mg) was purified by HPLC using Method [1] to yield 118 (16.8 mg), 119 (7.6 mg), 116 (49.4 mg), and 117 (5.6 mg).

***cis*-(5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate**

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.74 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.41 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 4.38 (dd, 1H, J = 11.9 Hz), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.60 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 2.29 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 1.58 (m, 1H, J = 7.2 Hz), 1.47 (m, 1H, J = 7.2 Hz), 1.02 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 427.1

***cis*-(5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methyl dimethylcarbamate**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.57 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.34 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.21 (dd, 1H, $J = 5.1$ Hz), 3.59 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H, $J = 4.0$ Hz), 2.68 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz), 2.11 (m, 1H, $J = 7.0$ Hz), 1.87 (m, 1H, $J = 7.0$ Hz), 0.98 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); MS (m/z) 427.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

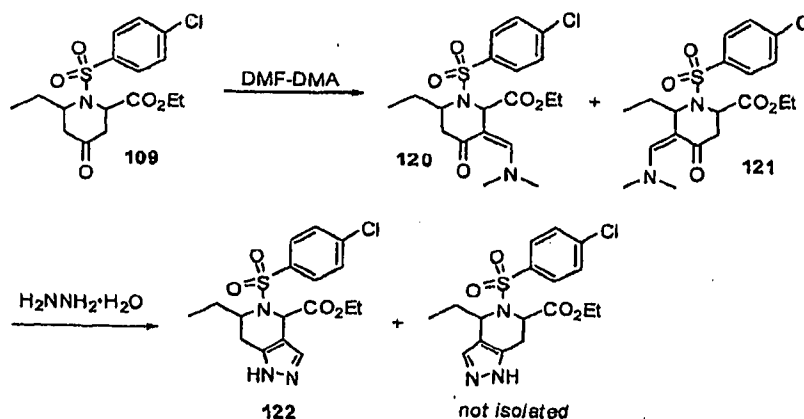
***trans*-(5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-6-yl)methyl dimethylcarbamate**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.67 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.51 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.85 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.32 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.19 (dd, 1H, $J = 5.1$ Hz), 3.63 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.84 (dd, 1H, $J = 5.0$ Hz), 2.70 (dd, 1H, $J = 10.0$ Hz), 1.87 (m, 2H, $J = 7.0$ Hz), 0.85 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); MS (m/z) 427.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

***trans*-(5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.34 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.49 (br s, 1H), 5.33 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 3.40 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.96-2.79 (m, 2H), 1.57 (m, 2H, $J = 7.2$ Hz), 0.86 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); MS (m/z) 427.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

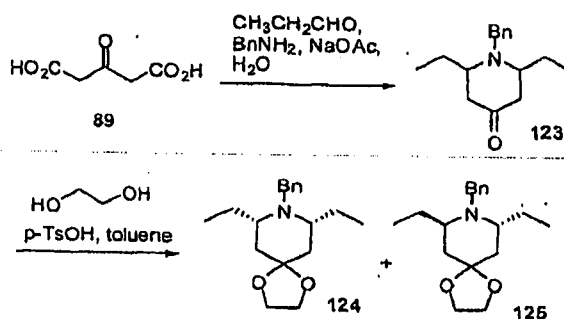
Example 15



Synthesis of ethyl 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-3-((dimethylamino)methylene)-6-ethyl-4-oxopiperidine-2-carboxylate and ethyl 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-5-((dimethylamino)methylene)-6-ethyl-4-oxopiperidine-2-carboxylate (120, 121). Ethyl 1-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4-oxopiperidine-2-carboxylate (**109**; 0.32 g, 0.86 mmol) was dissolved into DMF-DMA (1.71 mL, 12.8 mmol) and heated to 90 °C for 1 hour. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to yield a mixture of compounds **120** and **121** that was used without further purification.

Synthesis of ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-

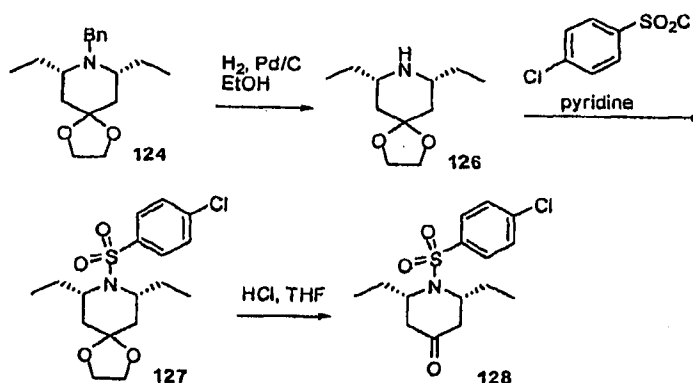
pyrazolo[4,3-c]pyridine-4-carboxylate (122). A mixture of compounds **120** and **121** (352 mg, 0.82 mmol) was dissolved in EtOH (3 mL) and acetic acid (0.25 mL). Hydrazine hydrate (0.20 mL, 4.11 mmol) was added dropwise and the reaction stirred for 18 hours at rt. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the crude material was purified by HPLC to yield 78 mg (28%) of compound **122**. ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.91 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.75 (s, 1H), 4.24 (m, 4H), 2.65 (d, 1H, J = 15 Hz), 2.42 (dd, 1H, J = 6.8 Hz), 1.53 (m, 1H), 1.32 (t, 3H, J = 6.8 Hz), 1.25 (m, 1H), .90 (t, 3H, J = 6.8 Hz); MS (m/z) 398.0 (M+H)⁺.

Example 16

Synthesis of 1-benzyl-2,6-diethylpiperidin-4-one (123). A 1L, 3-necked round-bottom flask, equipped with a mechanical stirrer, reflux condenser, thermometer and addition funnel was charged with a solution of propionaldehyde (25.3 g, 0.4 mol) in water (150 mL) and stirred. The solution was cooled in an ice-bath to 5 °C. The solution was treated with benzylamine hydrochloride (37.2 g, 0.26 mol) and stirred at 5 °C for 30 min. Solid acetone dicarboxylic acid **89** (31.6 g, 0.2 mol) was added at 5 °C, followed within 5 min with a solution of sodium acetate (7.65 g, 0.093mol) in water (60 mL). The reaction mixture was stirred at 5 °C for 1 hour and then allowed to warm up to rt and stirred for 70 hours. CH₂Cl₂ (350 mL) was added and the pH of the mixture was adjusted to 9 by cautious addition of solid sodium carbonate. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (300 mL). The combined extracts were washed with sat. aq. sodium bicarbonate (200 mL), water (200 mL), brine (200 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solution was filtered and evaporated to give a brown liquid, ca. 57g. This was diluted with CH₂Cl₂ (100 mL) and filtered through a plug of basic alumina (ca. 3 x 2 in), washing with CH₂Cl₂ (1L). The combined filtrates were evaporated to give the product **123** as a light orange liquid, 50.1 g, which was used without further purification.

Synthesis of (*rel* 7R,9S)-8-benzyl-7,9-diethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane and (*rel* 7R,9R)-8-benzyl-7,9-diethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (124**, **125**).** 1-Benzyl-2,6-diethylpiperidin-4-one (**123**; 11.5 g, 46.7 mmol) was dissolved in toluene (400 mL) and placed in a 3-necked, 1L round-bottom flask, equipped with a mechanical stirrer, thermometer, Dean-Stark trap and reflux condenser. The solution was treated with anhydrous ethylene glycol (13.5 mL, 240 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid (9.0 g, 53 mmol). The resulting dark solution was refluxed for 8 hr, while the trap was drained several times. The solution was cooled to rt, diluted with EtOAc (500 mL) and neutralized with sat. aq. sodium carbonate to pH 9. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (250 mL). The combined extracts were washed with brine (250 mL) and dried over Na₂SO₄. The solution was filtered and evaporated to give 19 g of a dark-brown liquid. The isomeric products were separated by flash chromatography on silica gel, eluting with EtOAc-hexane (1:9). The first-eluting compound was identified as *trans*-N-benzyl-7,9-diethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**125**), yield 5.45 g (40%), the second-eluting compound was identified as *cis*-N-benzyl-7,9-diethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**124**), yield 7.78 g (57%).

Example 17

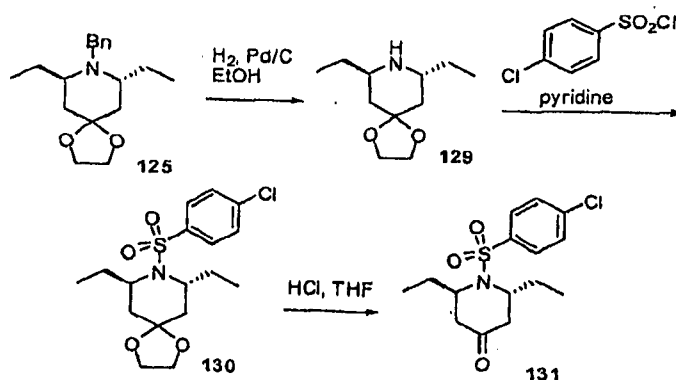


Synthesis of (*rel* 7R,9S)-7,9-diethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (126**).** The *cis*-N-benzyl-7,9-diethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (**124**; 9.1 g, 31 mmol) was dissolved in EtOH (50 mL). Catalyst (Pd/C 5%, 3.0 g) was added and the slurry was vigorously stirred under a hydrogen atmosphere (60 psi) at ambient temperature for 6 hr. The catalyst was removed by filtration through Celite (1 x 1 in), rinsing with EtOH (250 mL). The combined filtrates were evaporated to dryness to give the product **126** as a pale yellow viscous liquid, 6.1 g (>99% yield) which was used without further purification.

Synthesis of (rel 7R,9S)-8-(4-chlorophenylsulfonyl)-7,9-diethyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane (127). The *cis*-7,9-diethyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane **126** (2.48 g, 12.5 mmol) was dissolved in anhydrous pyridine (10 mL). 4-Chlorobenzenesulfonyl chloride (8.3 g, 39.3 mmol) was added and the solution was placed in a 20 mL glass vial equipped with a magnetic stirbar, sealed under nitrogen and irradiated in a microwave reactor at 150 °C for 10 min. The products of two identical reactions, as described above, were combined, diluted with EtOAc (400 mL), washed with water (2 x 200 mL), 0.2N citric acid (2 x 200 mL), water (200 mL), sat. aq. sodium bicarbonate (200 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solution was filtered and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with EtOAc-hexane (1:9) mixture to afford 2.16 g (24%) of product **127**.

Synthesis of (rel 2S,6R)-1-(4-chlorophenylsulfonyl)-2,6-diethylpiperidin-4-one (128). The *cis*-8-(4-chlorophenylsulfonyl)-7,9-diethyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane (2.2 g, 5.88 mmol) was dissolved in THF (50 mL) and treated with conc. aq. HCl (8 mL) at ambient for 18 hr. The EtOAc (250 mL) was added, organic layer separated and aqueous extracted with EtOAc (100 mL). Combined extracts were washed with water (100 mL), sat. aq. sodium bicarbonate (100 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solution was filtered and evaporated to give an oily product that solidified on standing, yield 1.85 g (95%) of compound **128**.

Example 18



Synthesis of (rel 7R,9R)-7,9-diethyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane (129). The *trans*-N-benzyl-7,9-diethyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane (**125**; 6.5 g, 22 mmol) was dissolved in EtOH (50 mL). Catalyst (Pd/C 5%, 2.4 g) was added and the slurry was vigorously stirred under a hydrogen atmosphere (60 psi) at ambient temperature for 6 hr. The catalyst was removed by filtration through Celite (1 x 1 in), rinsing with EtOH (250 mL). The combined

filtrates were evaporated to dryness to give the product as a pale yellow viscous liquid, 4.4 g (>99% yield) of compounds **129**, which was used without further purification.

Synthesis of (rel 7R,9R)-8-(4-chlorophenylsulfonyl)-7,9-diethyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane (130). The *trans*-7,9-diethyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane (**129**; 3.6 g, 18 mmol) was dissolved in anhydrous pyridine (15 mL). 4-Chlorobenzenesulfonyl chloride (9.8 g, 47 mmol) was added and the solution was placed in a 20 mL glass vial equipped with a magnetic stirbar, sealed under nitrogen and irradiated in a microwave reactor at 150 °C for 10 min. The product was diluted with EtOAc (300 mL), washed with water (2 x 200 mL), 0.2N citric acid (2 x 200 mL), water (200 mL), sat. aq. sodium bicarbonate (200 mL) and dried with anhydrous Na₂SO₄. The solution was filtered and evaporated, the residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with EtOAc-hexane (1:9) mixture to afford 3.8 g (57%) of product **130**.

Synthesis of (rel 2R,6R)-1-(4-chlorophenylsulfonyl)-2,6-diethylpiperidin-4-one (131). The *trans*-8-(4-chlorophenylsulfonyl)-7,9-diethyl-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane (**130**; 3.7 g, 10 mmol) was dissolved in THF (80 mL) and treated with conc. aq. HCl (10 mL) at ambient for 18 hr. The EtOAc (250 mL) was added, organic layer separated and aqueous extracted with EtOAc (100 mL). The combined extracts were washed with water (100 mL), sat. aq. sodium bicarbonate (100 mL) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solution was filtered and evaporated to give an oily product, that solidified on standing to yield 2.55 g (77%) of product.

Example 19

6-Benzyl-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine

Prepared as described for compound **55** in Example 1 using 2-(phenylmethyl)-4-piperidinone.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 4.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.73 (m, 4H), MS (m/z) 388.1 (M+H)⁺.

Example 20

5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine

Benzyl 2-isopropyl-4-oxopiperidine-1-carboxylate, prepared as described for compound **67** in Example 3 using isopropylmagnesium chloride, was formylated and treated with hydrazine hydrate as described for compound **50** in Example 1 to give benzyl 6-isopropyl-6,7-dihydro-

1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5(4H)-carboxylate. This compound was then deprotected and treated with 4-chlorophenylsulfonyl chloride followed by NaOH as described for compound **52** in Example 1.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.84 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 16.2, 6.0 Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), MS (m/z) 340.0 (M+H)⁺.

Example 21

5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-(4-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-Benzyl 2-(4-fluorophenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate, prepared as described for compound **67** in Example using 4-fluorophenylmagnesium bromide, was formylated and treated with hydrazine hydrate as described for compound **50** in Example 1 to give benzyl 6-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5(4H)-carboxylate. This compound was then deprotected and treated with 4-chlorophenylsulfonyl chloride followed by NaOH as described for compound **52** in Example 1.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 5.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.5, 6.6 Hz, 1H), MS (m/z) 392.0 (M+H)⁺.

Example 22

6-(4-Chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine Benzyl 2-(4-chlorophenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate, **67**, was formylated and treated with hydrazine hydrate as described for compounds **50** and **51** in Example 1 to give benzyl 6-(4-chlorophenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5(4H)-carboxylate which was then deprotected and sulfonylated as described for compound **84** in Example 7.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.56 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 15.90 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.50 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 16.50, 6.6 Hz, 1H), MS (m/z) 408.0, (M+H)⁺.

Example 23

6-(4-Chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (Enantiomers A and B) Benzyl 2-(4-chlorophenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate, **67**, was formylated and treated with hydrazine hydrate as described for compounds **50** and **51** in Example 1 to give benzyl 6-(4-chlorophenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5(4H)-carboxylate which was then deprotected and sulfonylated as

described for compound 84 in Example 7. The enantiomers were separated by HPLC using Method [2].

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.56 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 15.90 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 16.50 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 16.50, 6.6 Hz, 1H); MS (m/z) 408.0, ($M+H$) $^+$.

Example 24

5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-(3,5-difluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine

Benzyl 2-(3,5-difluorophenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate, prepared as described for compound **67** in Example 3 using 3,5-difluorophenylmagnesium bromide, was formylated and treated with hydrazine hydrate as described for compound **50** in Example 1 to give benzyl 6-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5(4H)-carboxylate. This compound was then deprotected and treated with 4-chlorophenylsulfonyl chloride followed by NaOH as described for compound **52** in Example 1.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.76 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.71-6.65 (m, 1H), 5.56 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 16.5, 6.6 Hz, 1H).

Example 25

5-(5-Chlorothiophen-2-ylsulfonyl)-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine Prepared as described in Example 1 using 5-chloro-2-thiophenesulfonyl chloride. MS (m/z) 410.0, ($M+H$) $^+$.

Example 26

5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-(3,5-difluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (Enantiomers A and B) Benzyl 2-(3,5-difluorophenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate, prepared as described for compound **67** in Example 3 using 3,5-difluorophenylmagnesium bromide, was formylated and treated with hydrazine hydrate as described for compound **50** in Example 1 to give benzyl 6-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5(4H)-carboxylate. This compound was then deprotected and treated with 4-chlorophenylsulfonyl chloride followed by NaOH as described for compound **52** in Example 1. The enantiomers were separated using HPLC Method [2].

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.72-6.65 (m, 1H), 5.56 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J

= 15.0 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H) MS (m/z) 410.0, (M+H)⁺.

Example 27

5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-(3-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine Benzyl 2-(3-fluorophenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate, prepared as described for compound 67 in Example 3 using (3-fluorophenyl)magnesium bromide, was formylated and treated with hydrazine hydrate as described for compound **50** in Example 1 to give benzyl 6-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5(4H)-carboxylate. This compound was then deprotected and treated with 4-chlorophenylsulfonyl chloride followed by NaOH as described for compound **52** in Example 1.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 5.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 18.0, 6.0 Hz, 1H); MS (m/z) 392.0, (M+H)⁺.

Example 28

5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-(4-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (Enantiomers A and B) Benzyl 2-(4-fluorophenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate, prepared as described for compound 67 in Example using 4-fluorophenylmagnesium bromide, was formylated and treated with hydrazine hydrate as described for compound **50** in Example 1 to give benzyl 6-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5(4H)-carboxylate. This compound was then deprotected and treated with 4-chlorophenylsulfonyl chloride followed by NaOH as described for compound **52** in Example 1. The enantiomers were separated using HPLC Method [2].

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 5.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.5, 6.6 Hz, 1H); MS (m/z) 392.0 (M+H)⁺.

Example 29

5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine Benzyl 2-isopropyl-4-oxopiperidine-1-carboxylate, prepared as described for compound **67** in Example 3 using isopropylmagnesium chloride, was formylated and treated with hydrazine hydrate as described for compound **50** in Example 1 to give benzyl 6-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5(4H)-carboxylate. This compound was then deprotected and treated with 4-chlorophenylsulfonyl chloride followed by NaOH as described for compound **52** in Example 1. The enantiomers were separated using HPLC Method [2].

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.84 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 16.2, 6.0 Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (m/z) 436.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 30

5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-(3-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (Enantiomers A and B)

Benzyl 2-isopropyl-4-oxopiperidine-1-carboxylate, prepared as described for compound 67 in Example 3 using isopropylmagnesium chloride, was formylated and treated with hydrazine hydrate as described for compound 50 in Example 1 to give benzyl 6-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5(4H)-carboxylate. This compound was then deprotected and treated with 4-chlorophenylsulfonyl chloride followed by NaOH as described for compound 52 in Example 1. The enantiomers were separated using HPLC Method [2].

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.84 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 16.2, 6.0 Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (m/z) 436.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 31

5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-(3-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (Enantiomers A and B)

Benzyl 2-(3-fluorophenyl)-4-oxopiperidine-1-carboxylate, prepared as described for compound 67 in Example 3 using (3-fluorophenyl)magnesium bromide, was formylated and treated with hydrazine hydrate as described for compound 50 in Example 1 to give benzyl 6-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5(4H)-carboxylate. This compound was then deprotected and treated with 4-chlorophenylsulfonyl chloride followed by NaOH as described for compound 52 in Example 1. The enantiomers were separated using HPLC Method [2].

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 5.59 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.8, 6.6 Hz, 1H); MS (m/z) 392.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Example 32

***cis*-6-(4-Chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine**

Prepared as described for compound 88 in Example 7 using compound 85.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.43 (s, 1H), 7.19 (s, 4H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 15.5, 10.5 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 15.5, 3.9 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (m/z) 436.0 (M+H)⁺.

Example 33

***trans*-5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine**

trans-1-(4-Chlorophenylsulfonyl)-2,6-dimethylpiperidin-4-one (**94**) was treated with DMF-DMA followed by hydrazine hydrate as described for compound **71** in Example 4.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.81-7.79 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 5.38 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.20-4.13, (m, 1H), 2.78 (dd, J = 16.2, 4.4 Hz, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 6H); MS (m/z) 326.0 (M+H)⁺.

Example 34

***cis*-5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine**

cis-1-(4-Chlorophenylsulfonyl)-2,6-dimethylpiperidin-4-one (**92**) was treated with DMF-DMA followed by hydrazine hydrate as described for compound **71** in Example 4.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.88-7.79 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 3H), 5.36 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 15.9, 4.4 Hz, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 6H); MS (m/z) 436.0 (M+H)⁺.

Example 35

5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-(pyridin-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine and 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-(pyridin-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine

Prepared as described in Example 4 using pyridine-3-carboxaldehyde.

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.68-8.56 (m, 4H), 8.38-8.35 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.86-7.75 (m, 4H), 7.55-7.51 (m, 5H), 7.40-7.30 (m, 2H), 6.56 (s, 0.5H), 5.86-5.83 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 1.5H); MS (m/z) 375.0 (M+H)⁺.

Example 36

5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-(pyridin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine and 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-(pyridin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine

Prepared as described in Example 4 using pyridine-4-carboxaldehyde.

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.44 (bs, 3H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 5.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.94 (d, 16.3 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 16.6, 6.3 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 21.0 Hz, 1H); MS (m/z) 375.0 (M+H)⁺.

Example 37

***cis*-5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine**

Prepared as described for compound **122** in Example 15 using compound **128**.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.05 (bs, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 6.9, 14.3 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 6.6, 16.5 Hz, 1H), 1.93 (sept, J = 7.5 Hz, 1H), 1.78 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.58 (sept, J = 7.5 Hz, 1H), 1.44 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (m/z) 354.0 (M+H)⁺.

Example 38

***cis*-5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (Enantiomers A and B)**

Prepared as described for compound **122** in Example 15 using compound **128** followed by HPLC separation of the enantiomers using Method [2].

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.05 (bs, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 6.9, 14.3 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 6.6, 16.5 Hz, 1H), 1.93 (sept, J = 7.5 Hz, 1H), 1.78 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.58 (sept, J = 7.5 Hz, 1H), 1.44 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS (m/z) 354.0 (M+H)⁺.

Example 39

***trans*-5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine** Prepared as described for compound **122** in Example 15 using compound **131**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 5.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 3.9, 15.9 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 11.4, 15.9 Hz, 1H), 2.22 (sept, J = 7.2 Hz, 1H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.02-0.97 (m, 6H); MS (m/z) 354.0 (M+H)⁺.

Example 40

5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4(5H)-one
Prepared by CrO₃/H₅IO₆ oxidation of 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine. See Yamazaki, S. Org. Lett. 1999, 1(13), 2129.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.49 (s, J = 8.3 Hz, 2H), 5.02-4.94 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 5.7, 13.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 1.5, 16.5 Hz, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.8 Hz, 3H); MS (m/z) 340.0 (M+H)⁺.

Example 41

(5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methanol

Prepared by reduction of ester 100 as described for compound 110 in Example 14.

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48-7.45 (m, 3H), 5.10 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 1H), 2.52 (dd, J = 16.2, 3.9 Hz, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), MS (m/z) 328.0 (M+H)⁺.

Example 42

trans-5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (Enantiomers A and B)

Prepared as described for compound **122** in Example 15 using compound **131** followed by HPLC separation of the enantiomers using Method [2].

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 5.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 2.63 (dd, J = 3.9, 15.9 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 11.4, 15.9 Hz, 1H), 2.22 (sept, J = 7.2 Hz, 1H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.02-0.97 (m, 6H); MS (m/z) 354.0 (M+H)⁺.

Example 43

cis-Diethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4,6-dicarboxylate

Prepared by sulfonylation of cis-4-oxo-2,6-piperidinedicarboxylic acid dimethyl ester (Hermann, K.; Dreiding, A.S. Helvetica Chimica Acta 1976, 59(2), 626-42) followed by formylation and pyrazole formation as shown in Example 1.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.01 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.18 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 6.6, 16.2 Hz, 1H); MS (m/z) 413.9 (M+H)⁺.

Example 44

cis-(5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4,6-diyl)dimethanol

Prepared by reduction of cis-diethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4,6-dicarboxylate using LiBH₄ as shown in Example 14.

¹H NMR (DMSO) δ 12.49 (bs, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (bs, 1H), 5.12 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.98-4.79 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.67-

3.61 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 3H), 2.72 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 5.9, 16.1 Hz, 1H); MS (m/z) 358.1 (M+H)⁺.

Example 45

(5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate

Prepared by treatment of (5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methanol with dimethylcarbonyl chloride as described for compound **111** in Example 14.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.80 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.41 (dd, 1H, J = 4.6, 8.8 Hz), 4.29-4.13 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.56 (dd, 1H, J = 4.6, 16.3 Hz), 2.32 (m, 1H); MS (m/z) 399.1 (M+H)⁺.

Example 46

cis-5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one (Enantiomers A and B)

Prepared as described in Example 2 followed by separation of the enantiomers using HPLC Method [2].

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 6.6, 9.9 Hz, 1H), 2.11-1.75 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 6H); MS (m/z) 368.0 (M+H)⁺.

Example 47

cis-4,6-Diethyl-5-(pyridin-2-ylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine

Prepared by treatment of 2,6-diethyl-1-(pyridin-2-ylsulfonyl)piperidin-4-one, which was prepared by sulfonylation of compound **126** using pyridine-2-sulfonyl chloride hydrochloride followed by deprotection as shown in Example 17, with DMF-DMA followed by pyrazole formation using hydrazine hydrate as shown in Example 15.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 4.96 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 2.55-2.54 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (m/z) 321.1 (M+H)⁺.

Example 48

cis-4,6-Diethyl-5-(4-fluorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine

Prepared by treatment of 2,6-diethyl-1-(4-fluorophenylsulfonyl)piperidin-4-one, which was prepared by sulfonylation of compound **126** using 4-fluorobenzenesulfonyl chloride followed

by deprotection as shown in Example 17, with DMF-DMA followed by pyrazole formation using hydrazine hydrate as shown in Example 15.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 7.81-7.76 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 4.98 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 2.51 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 3H) MS (m/z) 338.1 (M+H)⁺.

Example 49

2-(5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)thiazole

Prepared as described for compounds **75** and **76** in Example 4 using 2-thiazolecarboxaldehyde.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.93 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H); MS (m/z) 381.0 (M+H)⁺.

Example 50

2-(5-(4-Chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)thiazole

Prepared as described for compounds **73** and **74** in Example 4 using 2-thiazolecarboxaldehyde. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.80-7.75 (m, 3H), 7.69 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.80 (s, 2H); MS (m/z) 381.0 (M+H)⁺.

.BIOLOGICAL EXAMPLES

Notch signaling assay for selective inhibitors of gamma secretase.

A convergence of evidence indicates that the gamma secretase complex, comprised of the presenilin subunits, mediates the intra-membrane cleavage of Amyloid precursor protein (APP), and the Notch family of proteins (De Strooper, B., P. Saftig, K. Craessaerts, H. Vanderstichele, G. Guhde, W. Annaert, K. Von Figura and F. Van Leuven (1998).

"Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein." *Nature* **391**(6665): 387-90; De Strooper, B., W. Annaert, P. Cupers, P. Saftig, K. Craessaerts, J. S. Mumm, E. H. Schroeter, V. Schrijvers, M. S. Wolfe, W. J. Ray et al. (1999). "A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain." *Nature* **398**(6727): 518-22; Mumm, J. S., E. H. Schroeter, M. T. Saxena, A. Griesemer, X. Tian, D. J. Pan, W. J. Ray and R. Kopan (2000). "A ligand-induced extracellular cleavage regulates gamma-secretase-like proteolytic activation of Notch1." *Mol Cell* **5**(2): 197-206; Zhang, Z., P. Nadeau, W. Song, D. Donoviel, M. Yuan, A. Bernstein and B. A. Yankner

(2000). "Presenilins are required for gamma-secretase cleavage of beta-APP and transmembrane cleavage of Notch-1." Nat Cell Biol 2(7): 463-5). Cleavage of APP by gamma secretase leads to beta-amyloid synthesis. Cleavage of Notch1 by gamma secretase results in release of the Notch intracellular domain (NICD), which translocates to the nucleus and activates gene expression (Jarriault, S., C. Brou, F. Logeat, E. H. Schroeter, R. Kopan and A. Israel (1995). "Signalling downstream of activated mammalian Notch." Nature 377(6547): 355-8; Kopan, R., E. H. Schroeter, H. Weintraub and J. S. Nye (1996). "Signal transduction by activated Notch: importance of proteolytic processing and its regulation by the extracellular domain." Proc Natl Acad Sci U S A 93(4): 1683-8; Schroeter, E. H., J. A. Kisslinger and R. Kopan (1998). "Notch-1 signalling requires ligand-induced proteolytic release of intracellular domain." Nature 393(6683): 382-6). In particular, Notch signaling activates transcription of the mammalian homolog of the *Drosophila* transcription factor *hairy-enhancer of split* (*Hes*). Transcriptional activation of *Hes1* is mediated by de-repression of CBF1/RBPJk upon binding by NICD in the nucleus. These facts have been exploited to develop a reporter gene assay for Notch Signaling Hsieh, J. J., T. Henkel, P. Salmon, E. Robey, M. G. Peterson and S. D. Hayward (1996). "Truncated mammalian Notch1 activates CBF1/RBPJk-repressed genes by a mechanism resembling that of Epstein-Barr virus EBNA2." Mol Cell Biol 16(3): 952-9; Lu, F. M. and S. E. Lux (1996). "Constitutively active human Notch1 binds to the transcription factor CBF1 and stimulates transcription through a promoter containing a CBF1-responsive element." Proc Natl Acad Sci U S A 93(11): 5663-7).

Gamma secretase inhibitors have been observed to block NICD formation, and inhibit Notch signaling (De Strooper, B., W. Annaert, P. Cupers, P. Saftig, K. Craessaerts, J. S. Mumm, E. H. Schroeter, V. Schrijvers, M. S. Wolfe, W. J. Ray et al. (1999). "A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain." Nature 398(6727): 518-22). Due to the importance of Notch signaling in cell fate determination, and tissue differentiation during both development and in the adult, inhibition of Notch signaling by gamma secretase inhibitors is postulated to be a limiting factor in their therapeutic utility. In order to identify selective gamma secretase inhibitors, we have employed a reporter gene based Notch signaling assay using a constitutively active rat Notch1 construct (ZEDN1) provided by Dr Gerry Weinmaster, who is at the University of California at Los Angeles (UCLA) as described in Shawber, C., D. Nofziger, J. J. Hsieh, C. Lindsell, O. Bogler, D. Hayward and G. Weinmaster (1996). "Notch signaling inhibits muscle cell differentiation through a CBF1-independent pathway." Development 122(12): 3765-73 in combination with the CBF1 repressible Luciferase reporter gene 4xwtCBF1Luc (Hsieh, J. J., T. Henkel, P. Salmon, E. Robey, M. G. Peterson and S. D. Hayward (1996). "Truncated

mammalian Notch1 activates CBF1/RBPJk-repressed genes by a mechanism resembling that of Epstein-Barr virus EBNA2." *Mol Cell Biol* 16(3): 952-9).

When 4xwtCBF1 Luciferase is co-transfected with Notch δ E (ZEDN1), gamma-secretase cleavage of Notch δ E releases the Notch intracellular domain (NICD), which translocates to the nucleus and de-represses CBF1 mediated transcriptional repression, leading to transcription of the Luciferase reporter gene. Luciferase activity is easily assayed in cell extracts using commercially available kits. The activity of the reporter gene is directly correlated with gamma secretase cleavage of Notch δ E, and as such, a reduction in Luciferase activity provides a convenient measure of inhibition of gamma secretase cleavage of Notch δ E. A comparison of the IC₅₀ values of compounds for inhibition of Notch signaling versus inhibition of beta-amyloid production in 293sw cells is employed to guide in the selection of compounds that have the desired property of potent inhibition of beta-amyloid synthesis with minimal inhibition of Notch Signalling.

Compound 2a has an IC₅₀ value of less than 100 nM. Compound 7a has an IC₅₀ value of less than 50 nM. Compounds 1a, 3a, 4a, 5a, and 6a have an IC₅₀ value of less than 25 nM.

Gamma-Secretase Assay

The gamma-secretase APP enzyme assay was designed to measure the specific proteolytic cleavage of an APP substrate (MBP-C125 Swe fusion protein) at the A β 40 site. The assay used a partially purified extract of IMR-32 cell membranes as the gamma-secretase enzyme preparation and a recombinant fusion protein containing the C-terminal 125 amino acids of the Swedish variant of the APP (MBP-C125swe) as the substrate. This assay involved two steps beginning with the enzymatic reaction generating a cleavage product that was captured with an immobilized antibody specific for the neo-epitope A β 40 site. The captured cleavage product was then detected in a sandwich ELISA assay with a biotinylated reporter antibody that is specific to A β (17-28). Streptavidin-linked alkaline phosphatase was then added that would generate a fluorescent signal proportional to the amount of cleavage product. This assay was used to discover small molecule inhibitors of gamma-secretase.

Materials and Methods:

Briefly, a 149 mg/ml solution of BIGCHAP detergent was made with water at 42°C and then rotated for 30 minutes at the same temperature. This warmed solution of BigCHAPS (N,N-Bis(3-D-gluconamidopropyl)cholamide) detergent was used to dissolve Brain Extract Type-V (lipid containing a minimum of 40% phosphatidylethanolamine) from Sigma (St. Louis, Mo.) to a concentration of 8 mg/ml. This solution containing BigCHAPS

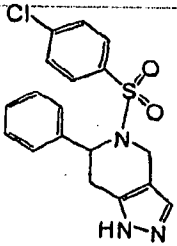
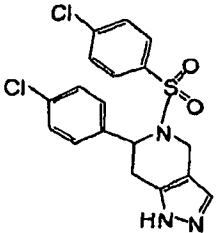
158

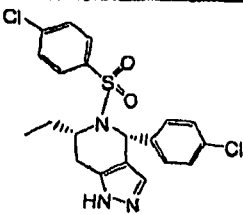
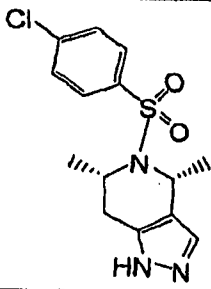
and lipid at 8mg/ml is then diluted to 0.53 mg/ml lipid with a pre-warmed solution of Hepes and sodium chloride. This final solution containing Hepes buffer, sodium chloride, BigCHAPS detergent and lipid is used to create working solutions of both gamma-secretase (25 Units) and the MBP-C125 substrate (0.05 mg/ml).

Gamma-secretase was then added to a 96-well micro-titre plate and then incubated with various concentrations of inhibitor for 30 minutes at 37° C. MBPC125 substrate was then added to initiate the reaction that would run for two hours at 37° C. The reaction was quenched with the addition of SDS to a final concentration of 0.1% and then 100µl of the reaction mixture was transferred to a capture ELISA plate and incubated overnight at 4° C. Detection of the cleavage product was performed using a standard sandwich ELISA assay and quantified using a six point standard curve.

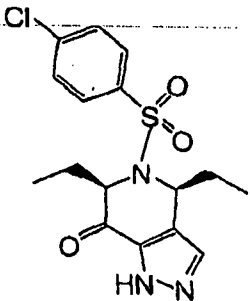
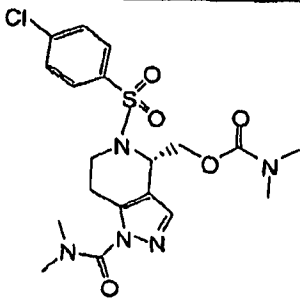
Results

The following compounds when tested as described above exhibited inhibition with an IC₅₀ in a range of 300nM-150nM (A), in a range of 150nM –50 nM (B), or of less than 50nM (C).

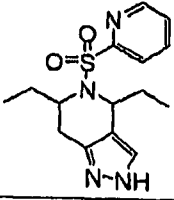
Structure	Compound Name	γA PP
	5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	C
	6-benzyl-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	B
	5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	C
	5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(4-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	C
	6-(4-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	C
	Enantiomer A	A
	Enantiomer B	C

Structure	Compound Name	YA PP
	5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(3,5-difluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	C
	5-(5-chlorothiophen-2-ylsulfonyl)-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	C
	5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(3-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	C
	5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(4-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	
	(4R,6S)-4-(4-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	C
	6-(4-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-3-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	A
	(4R,6R)-6-(4-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	C
	(4S,6S)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	C
	(4R,6S)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	C
	7-(4-chlorophenyl)-6-(4-chlorophenylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine	A
	5-(4-chlorophenyl)-6-(4-chlorophenylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine	C
	5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(pyridin-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	B
	5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(pyridin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	A
	(4R,6S)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	C

Structure	Compound Name	YA PP
	(4S,6R)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	B
	5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine and 5-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-4-pyrimidin-5-yl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	A
	5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine Enantiomer A Enantiomer B	C C
	5-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-4-pyrimidin-5-yl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine Enantiomer A Enantiomer B	A C
	ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4-carboxylate Enantiomer A Enantiomer B	A C
	ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-6-carboxylate	
	(4S,6S)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	A
	5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4(5H)-one	A

Structure	Compound Name	YA PP
	(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methanol	A
	(4S,6S)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	C
	5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4(5H)-one	C
	(4R,6S)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one	C
	(4S,6R)-diethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4,6-dicarboxylate	B
	((4S,6R)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4,6-diyl)dimethanol	A
	(S)-(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate	A
	(4R,6S)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one	C
	(4S,6R)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one	A
	(S)-(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-1-(dimethylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate	A
	(4R,6S)-4,6-diethyl-5-(pyridin-2-ylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	B

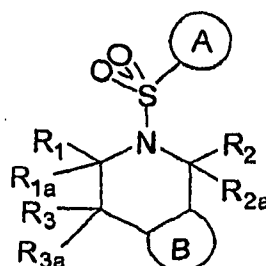
Structure	Compound Name	YA PP
	4-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-5-(4-chlorobenzenesulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	A
	(4R,6S,Z)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one oxime	B
	ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4-carboxylate	C
	(4R,6S)-4,6-diethyl-5-(4-fluorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine	C
	((4S,6S)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate	A
	((4S,6S)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methyl dimethylcarbamate	C
	((4R,6S)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methyl dimethylcarbamate	A
	((4S,6R)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate	A
	2-(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)thiazole	A
	2-(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)thiazole	C
	5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methanol	C

Structure	Compound Name	YA PP
	4,6-diethyl-5-(pyridin-2-ylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (enantiomer A)	B
	4,6-diethyl-5-(pyridin-2-ylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine (enantiomer B)	C

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

What is claimed is:

1. Compounds of the formula:



(Formula I)

stereoisomers, tautomers, mixtures of stereoisomers and/or tautomers or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

the A-ring is aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocycloalkyl, where each ring is optionally substituted at a substitutable position with halogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, hydroxyl, hydroxyalkyl, CN, aryloxy, arylalkyloxy, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R'', C₁-C₆ alkanoyl, C₀-C₃alkyl-C(O)OR', heteroaryl, heterocycloalkyl, aryl, arylalkyl, or -SO₂-NR'R'', where

each R' and R'' is independently H or C₁-C₆ alkyl or R' and R'' with the atom to which they are attached may form a 3-8 membered ring optionally including an additional heteroatom such as N, O or S;

the B-ring is a heteroaryl or heterocycloalkyl ring, each of which is optionally substituted at a substitutable position with a group that is independently C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, amino, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ dialkylamino, -S(O)₀₋₂R', hydroxyl, hydroxyalkyl, halo, C₁-C₂ haloalkyl, C₁-C₂ haloalkoxy, -NR'C(O)R'', -NR'SO₂R'', -C(O)R', -CO₂R', -C(O)alkylOC(O)R', -C(O)NR'R'', oxo, CN, or C₀-C₁alkylaryl, where the aryl is optionally substituted with 1-5 groups independently selected from halogen, C₁-C₆ alkyl, -C(O)OR', C₁-C₆ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, NO₂, aryloxy, -S(O)₀₋₂-(C₁-C₆ alkyl), -C(O)NR'R'', -NR'R'', C₁-C₆ alkanoyl, pyridyl, phenyl, and -SO₂NR'R''; and

R₁, R_{1a}, R₂, and R_{2a}, are independently hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, where the alkenyl group is optionally substituted with one or more halogens; C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₆cycloalkyl, C₃-C₆cycloalkylC₁-C₆ alkyl, aryl, arylC₁-C₆ alkyl, heteroaryl, -CO₂R', CONR'R'', C₁-C₆ haloalkyl, where the haloalkyl group is optionally substituted with C₁-C₄ alkoxy; C₁-C₄ haloalkoxyalkyl, hydroxy C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkanoyl, aryloxyC₁-C₆ alkyl, heteroaryloxy C₁-C₆ alkyl, -C₀-C₆ alkyl-OC(O)NR'R'', -C₀-C₆ alkyl-NR'R'', hydroxyl, or -C₀-C₆ alkyl-OC(O)-heterocycloalkyl, wherein each aryl, heteroaryl, and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are

independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆alkanoyl, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl;

R₃, and R_{3a} are independently hydrogen, halogen, or C₁-C₆ alkyl,

R₁, and R_{1a}, or R₂ and R_{2a} or R₃ and R_{3a} combined form =O or =N-OR, where R is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, aryl (such as phenyl) or arylalkyl (such as benzyl or phenethyl); or

R₁, and R_{1a}, or R₂ and R_{2a} or R₃ and R_{3a} together with the carbon to which they are attached form C₃-C₆ cycloalkyl group wherein one of the carbons is optionally replaced with a heteroatom selected from N, O or S and wherein said ring may be optionally substituted with C₁-C₆ alkyl; or

R₁ and R₃ form a double bond.

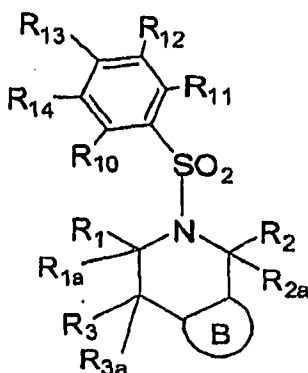
2. Compounds or salts according to claim 1, where

the B-ring is pyrazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, isoxazolyl, indolyl, pyrimidyl, or pyridyl, each of which is optionally substituted at a substitutable position with a group that is independently C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, amino, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ dialkylamino, C₁-C₆ alkylthio, halo, C₁-C₂ haloalkyl, C₁-C₂ haloalkoxy, or C₀-C₁alkyl phenyl, are optionally substituted with 1 to 5 groups that are independently halogen, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, C₁-C₆ alkanoyl, -NR'R', -CO₂R', -CONR'R', CN or NO₂.

3. Compounds or salts according to claim 2, where

R₁ is C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl C₁-C₆ alkyl, phenyl, biphenyl, phenylC₁-C₆ alkyl, pyridyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, quinoliny, isoquinoliny, quinoxaliny, quinazoliny, tetrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyrimidyl, -CO₂R', -CONR'R', C₁-C₆ haloalkyl, hydroxy C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, phenyloxyC₁-C₆ alkyl, naphthyloxyC₁-C₆ alkyl, pyridyloxy C₁-C₆ alkyl, benzofuranyloxy C₁-C₆ alkyl, benzothiényloxy C₁-C₆ alkyl, quinolinyloxy C₁-C₆ alkyl, isoquinolinyloxy C₁-C₆ alkyl, quinoxalinyloxy C₁-C₆ alkyl, quinazolinyloxy C₁-C₆ alkyl, -C₀-C₆ alkyl-OC(O)NR'R', -C₀-C₆ alkyl-NR'R", -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-piperidinyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-pyrrolidinyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-morpholinyl, wherein each aryl, heteroaryl, and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₆ alkanoyl, -C(O)NR'R", -NR'R", -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl.

4. Compounds or salts according to claim 3, having the following formula:



Formula 6

wherein,

R₁₂ is H, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, or CN;

R₁₃ is H, halogen, C₁-C₆ alkyl optionally substituted with -CO₂-(C₁-C₆ alkyl), C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ haloalkoxy, CN, aryloxy, isocyanato, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R'', C₁-C₆ alkanoyl, pyridyl, or phenyl; or

R₁₄ is H, C₁-C₄ alkyl, -SO₂-NR'R'', or halogen;

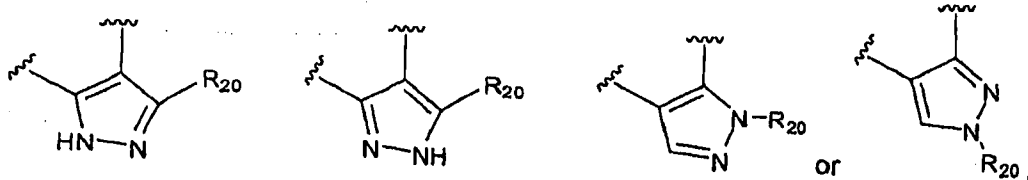
where R' and R'' are independently H or C₁-C₆ alkyl; or

R₁₃ and R₁₄ and the carbons to which they are attached form a benzo ring; or

R₁₀ and R₁₁ at each occurrence are independently H, halogen, or C₁-C₆ alkyl, where the alkyl is optionally substituted with a phenyl, where the phenyl is optionally substituted with 1 to 5 groups that are independently halogen, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ haloalkoxy, CN or NO₂; or

R₁₀, R₁₄, and the carbons to which they are attached form a benzo ring.

5. Compounds or salts according to claim 4, where the B-ring has the following formula:

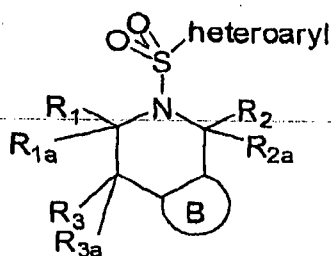


wherein R₂₀ is H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, amino, C₁-C₆ alkylamino, C₁-C₆ dialkylamino, C₁-C₆ alkythio, halo, CF₃, or phenyl.

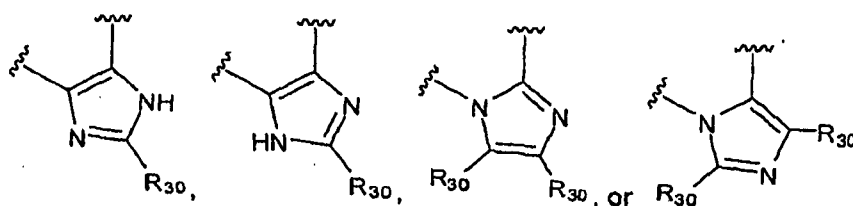
6. Compounds or salts according to claim 4, wherein R_1 is C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_3 - C_6 cycloalkylalkyl, phenyl, biphenyl, phenyl- C_1 - C_6 alkyl (such as benzyl or phenethyl), phenyloxy- C_1 - C_6 alkyl, or naphthyloxy- C_1 - C_6 alkyl, wherein each aryl group is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 groups that are independently halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, halo C_1 - C_4 alkyl, halo C_1 - C_4 alkoxy, $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hydroxyl, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a} , R_{2a} , R_3 and R_{3a} are H.

7. Compounds or salts according to claim 5, wherein R_2 and R_{2a} combine to form oxo.

8. Compounds or salts according to claim 1, having the formula:



9. Compounds or salts according to claim 8, where the B-ring has the following formula:



wherein R_{30} is H, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, amino, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, C_1 - C_4 alkythio, halo, CF_3 , or phenyl.

10. Compounds or salts according to claim 9, wherein R_1 is pyridyl, thiazolyl, imidazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, quinoliny, isoquinoliny, quinoxaliny, quinazoliny, pyridyloxy C_1 - C_6 alkyl, benzofuranyloxy C_1 - C_6 alkyl, benzothienyloxy C_1 - C_6 alkyl, quinolinyloxy C_1 - C_6 alkyl, isoquinolinyloxy C_1 - C_6 alkyl, quinoxalinyloxy C_1 - C_6 alkyl, quinazolinyloxy C_1 - C_6 alkyl, $-C_1$ - C_6 alkyl- $OC(O)$

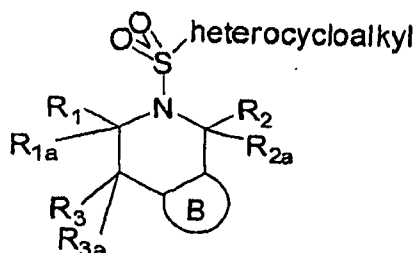
NR'R", -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-piperidinyl, -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-pyrrolidinyl, or -C₁-C₆ alkyl-OC(O)-morpholinyl, wherein each heteroaryl, and heterocycloalkyl group is optionally substituted with one or more groups that are independently halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halo C₁-C₄ alkyl, halo C₁-C₄ alkoxy, -C(O)NR'R", -NR'R", hydroxyl, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', phenyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidyl, thiazolyl, pyridyl, N-methyl pyrazolyl, N-benzyl pyrazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, or imidazolyl; and R_{1a}, R_{2a}, R₃, and R_{3a} are H.

11. Compounds of salts of claim 10, wherein R₂ is pyridyl, pyrimidyl, -CO₂-C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkyl, -C₁-C₄ alkyl-OC(O)NR'R", benzimidazolyl, thiazolyl, or imidazolyl, and R₁ is H, methyl, or ethyl; where R' and R" are independently H or C₁-C₄ alkyl.

12. Compounds of salts of claim 10, wherein the heteroaryl group is pyridyl optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, OH, amino, or mono or di(C₁-C₄ alkyl)amino.

13. Compounds of salts of claim 10, wherein the heteroaryl group is thienyl optionally substituted with 1 or 2 groups that are independently halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, CF₃, OCF₃, OH, amino, or mono or di(C₁-C₄ alkyl)amino.

14. Compounds or salts of claim 1, having the formula:



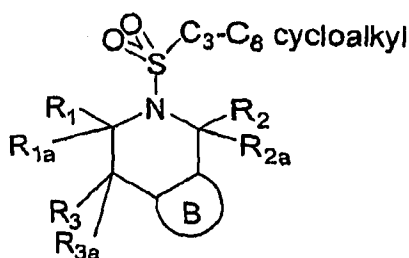
wherein

the heterocycloalkyl group is optionally substituted at a substitutable position with halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, aryloxy, arylalkoxy, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R", C₁-C₆ alkanoyl, pyridyl, phenyl, or -SO₂-NR'R", where each R' and R" is independently H or C₁-C₆ alkyl.

15. Compounds of salts of claim 14, wherein R₁ is -CO₂R', -CONR'R", C₁-C₄ haloalkyl, or C₁-C₄ hydroxyalkyl; and R_{1a}, R_{2a}, R₃, and R_{3a} are H.

16. Compounds of salts of claim 15, wherein the heterocycloalkyl group is morpholinyl, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S,S-dioxide, tetrahydrofuranyl, or imidazolidinyl, each of which is optionally substituted.

17. Compounds or salts of claim 1, having the formula:



the cycloalkyl group is optionally substituted at a substitutable position with halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, haloalkyl, haloalkoxy, hydroxyl, CN, phenyloxy, benzyloxy, -SO₂-(C₁-C₆ alkyl), -NR'R'', C₁-C₆ alkanoyl, pyridyl, phenyl, or -SO₂-NR'R'', where each R' and R'' is independently H or C₁-C₆ alkyl.

18. A method of treating Alzheimer's disease comprising administering a therapeutically effective amount of a compound or salt of claim 1 to a patient in need of such treatment.

19. A composition comprising a compound or salt of claim 1 and at least one pharmaceutically acceptable solvent, adjuvant, excipient, carrier, binder or disintegrant.

20. Compounds according to claim 1 that are

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-dicyclopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

cis-(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methanol;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-(pyrimidin-5-yl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-cyclopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4(5H)-one;

4-(pyrimidin-5-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

6-methyl-4-(pyrimidin-5-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

4,6-dimethyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

(4-(pyrimidin-5-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methanol;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-methyl-4-(pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-cyclopropyl-4-(pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-fluorophenylsulfonyl)-4,6-dimethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

4,6-dimethyl-5-(pyridin-2-ylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(1,1-difluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(difluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

1,1'-(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4,6-diyl)diethanone;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(2,2-difluorovinyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(2,2-difluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(fluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(difluoro(methoxy)methyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis((trifluoromethoxy)methyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(2,2,2-trifluoroethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diisopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5'-(4-chlorophenylsulfonyl)-1',5',6',7'-tetrahydrospiro[cyclopropane-1,4'-pyrazolo[4,3-c]pyridine];

6-methyl-4-(pyrimidin-5-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

6-methyl-4-(pyridin-3-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

6-methyl-4-(pyridin-4-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one O-methyl oxime;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-N,N-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7-amine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7-amine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7-ol;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-7-fluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-7,7-difluoro-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

6-methyl-4-(thiazol-2-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

4-(1H-imidazol-5-yl)-6-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

4-(1H-imidazol-2-yl)-6-methyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-bis(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-isopropyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

6-benzyl-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(4-fluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

6-(4-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(3,5-difluorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

4-(4-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

6-(4-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-3-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

6-(4-chlorophenyl)-5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(pyridin-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(pyridin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-Chloro-benzenesulfonyl)-4-pyrimidin-5-yl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4-carboxylate,;

ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-6-carboxylate;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4(5H)-one;

(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methanol;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

diethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4,6-dicarboxylate;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4,6-diyl)dimethanol;

(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate,

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-1-(dimethylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate;

4,6-diethyl-5-(pyridin-2-ylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

4-(1H-benzimidazol-2-yl)-5-(4-chloro-benzenesulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,6-diethyl-5,6-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one oxime;

ethyl 5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-4-carboxylate;

4,6-diethyl-5-(4-fluorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)methyl dimethylcarbamate;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methyl dimethylcarbamate;

2-(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)thiazole;

2-(5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)thiazole;

5-(4-chlorophenylsulfonyl)-4-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-6-yl)methanol;

4,6-diethyl-5-(pyridin-2-ylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

4,6-diethyl-5-(pyridin-2-ylsulfonyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridine;

4,6-dimethyl-5-(4-(trifluoromethyl)phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-7(4H)-one;

and stereoisomers, tautomers, mixtures of stereoisomers and/or tautomers or pharmaceutically acceptable salts thereof.

5- (ARILSULFONIL) -PIRAZOLOPIPERIDINAS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con compuestos de 5-
5 (arilsulfonil)-pirazolopiperidina, que inhiben la liberación
del péptido de secretasa gama y β -amiloidea y/o su síntesis.
Por lo tanto, los compuestos de sulfonamido N-cíclicos son
útiles en la prevención de trastornos cognoscitivos en
pacientes susceptibles a trastornos cognoscitivos y/o en el
10 tratamiento de pacientes con trastornos cognoscitivos para
inhibir el deterioro adicional en su afección.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en
15 inglés) es un trastorno cerebral degenerativo caracterizado
clínicamente por la pérdida progresiva de la memoria,
cognición, razonamiento, juicio y estabilidad emocional que
conduce gradualmente a un deterioro mental profundo y
finalmente la muerte. La AD es una causa muy común de
20 insuficiencia mental progresiva (demencia) en los humanos
adultos y se cree que representa la cuarta causa de muerte
médica más común en los Estados Unidos. La AD se ha observado
en razas y grupos étnicos en el mundo y presenta un problema
de salud pública principal en el presente y futuro. La
25 enfermedad se estima actualmente que afecta a aproximadamente
dos a tres millones de individuos sólo en los Estados Unidos.
La AD en el presente es incurable. No se conoce actualmente
ningún tratamiento que prevenga efectivamente la AD o
revierta sus síntomas y su curso.

30 Los cerebros de los individuos con AD exhiben lesiones

características llamadas placas seniles (o amiloideas), angiopatía amiloidea (depósitos amiloideos en los vasos sanguíneos) y enredos neurofibrilares. La mayoría de estas lesiones, particularmente las placas amiloideas y las redes neurofibrilares, en general se encuentran en varias áreas del cerebro humano importantes para la función de la memoria y cognoscitiva en paciente con AD. Los números más pequeños de estas lesiones en una distribución anatómica más restrictiva también se encuentran en los cerebros de la mayoría de los humanos adultos que no tienen AD clínica. Las placas amiloideas y la angiopatía amiloidea también caracterizan los cerebros de los individuos con Trisomía 21 (síndrome de Down) y hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch (HCHWA-D). En la actualidad, un diagnóstico definitivo de la AD requiere usualmente la observación de las lesiones mencionadas anteriormente en el tejido cerebral de pacientes que han muerto con la enfermedad o, raramente, en pequeñas muestras de biopsias del tejido cerebral tomadas durante un procedimiento neuroquirúrgico invasivo.

El constituyente químico principal de las placas amiloideas y los depósitos amiloideos vasculares (angiopatía amiloidea) característico de la AD y otros trastornos mencionados anteriormente es una proteína de aproximadamente 4.2 kilodalton (kD) de aproximadamente 39-43 aminoácidos designada el péptido β -amiloideo (β AP) o a menudo $A\beta$, $A\beta$ P o $\beta/A4$. El péptido β -amiloideo se purificó primero y se proporcionó una secuencia de aminoácido parcial por Glenner et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 120:885-890 (1984). El procedimiento de aislamiento y los datos de la secuencia para los primeros 28 aminoácidos se describen en la patente

U.S. No. 4,666,829.

Los análisis de la biología molecular y la química de proteínas han mostrado que el péptido β -amiloideo es un pequeño fragmento de una proteína precursora más grande
5 llamada la proteína precursora amiloidea (APP), que se produce normalmente por las células en muchos tejidos de diferentes animales, incluyendo los humanos. El conocimiento de la estructura del gen que codifica APP ha demostrado que el péptido β -amiloideo surge como un fragmento peptídico que
10 se divide de APP por la o las enzimas proteasas. El procesamiento secuencial de la proteína precursora por las enzimas referidas genéricamente como beta y gama-secretasas, da origen al fragmento peptídico β -amiloideo. Ambas enzimas se han clonado ahora de manera molecular y se caracterizan a
15 diferentes niveles.

Varias líneas de evidencia indican que la deposición cerebral progresiva del péptido β -amiloideo juega un papel seminal en la patogénesis de AD y puede preceder los síntomas cognoscitivos por años o décadas. Ver, por ejemplo, Selkoe,
20 Neuron, 6:487-498 (1991). La línea más importante de evidencia es el descubrimiento de que las mutaciones de ADN de sentido equivocado en el aminoácido 717 de la isoforma del aminoácido 770 de APP pueden encontrarse en los miembros afectados, pero no de los miembros no afectados de diferentes
25 familias con una forma genéticamente determinada (familiar) de AD (Goate et al., Nature, 349: 704-706 (1990); Chartier Harlan et al., Nature, 353-844-846 (1989) y Murrell et al., Science, 254:97-99 (1991). Otra de tales mutaciones, conocida como la variante Sueca, está comprendida de una mutación
30 doble que cambia la lisina⁵⁹⁵-metionina⁵⁹⁶ a asparagina⁵⁹⁵-

leucina⁵⁹⁶ (con referencia a la isoforma 695 se encontró en una familia Sueca) se reportó en 1992 (Mullan et al., Nature Genet., 1:345-347 (1992)). Los análisis de unión genética han demostrado que estas mutaciones, así como algunas otras mutaciones en el gen APP, son la causa molecular específica de AD en los miembros afectados de tales familias. Además, una mutación en el aminoácido 693 de la isoforma de aminoácido 770 de APP se ha identificado como la causa de la enfermedad de deposición del péptido β -amiloideo, HCHWA-D y un cambio de alanina a glicina en el aminoácido 692 parece que causa un fenotipo que se parece a AD es algunos pacientes, pero HCHWA-D en otros. El descubrimiento de estas y otras mutaciones en APP en los casos basados genéticamente de AD demuestran que la alteración del metabolismo de APP y la deposición subsecuente de su fragmento peptídico β -amiloideo puede causar AD.

A pesar del progreso que se ha hecho para entender los mecanismos fundamentales de la AD y otras enfermedades relacionadas con el péptido β -amiloideo, hay una necesidad de desarrollar métodos y composiciones para el tratamiento de la o las enfermedades. De manera ideal, los métodos de tratamiento se basarían ventajosamente en los fármacos que son capaces de inhibir la liberación del péptido β -amiloideo y/o su síntesis *in vivo*.

Un método para la inhibición de la síntesis del péptido amiloideo *in vivo* es mediante la inhibición de la secretasa gama, la enzima responsable para la división carboxi-terminal que resulta en la producción de los fragmentos peptídicos β -amiloideos de 40 ó 42 residuos de longitud. Los sustratos inmediatos para la secretasa gama son fragmentos carboxi-

terminales β divididos así como α divididos (CTF) de APP. El sitio de división de la secretasa gama en los fragmentos β y α -CTF se presenta en el dominio transmembranal predicho de APP. Los inhibidores de la secretasa gama se han demostrado para efectúan la patología amiloidea en los modelos de ratones transgénicos (Dovey, H. F., V. John, J. P. Anderson, L. Z. Chen, P. de Saint Andrieu, L. Y. Fang, S. B. Freedman, B. Folmer, E. Goldbach, E. J. Holsztynska et al. (2001). "Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain." J Neurochem 76(1): 173-81).

La secretasa gama se reconoce que es un complejo multi-subunidad comprendido de presenilinas (PS1 o PS2), Nicastrina, Aph-1 y Pen 2 (De Strooper, B. (2003). "Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex." Neuron 38(1): 9-12; Edbauer, D., E. Winkler, J. T. Regula, B. Pesold, H. Steiner and C. Haass (2003). "Reconstitution of gamma-secretase activity." Nat Cell Biol 5(5): 486-8; Kimberly, W. T., M. J. LaVoie, B. L. Ostaszewski, W. Ye, M. S. Wolfe and D. J. Selkoe (2003). "Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2." Proc Natl Acad Sci USA 100(11): 6382-7). La mayoría de las evidencias indican que PS comprende el radical catalítico del complejo, mientras que otras subunidades identificadas son necesarias para la maduración apropiada y la localización sub-celular del complejo enzimático activo (revisado en De Strooper, B. (2003). "Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex." Neuron 38(1): 9-12). Consistente con esta hipótesis: los ratones alterados genéticamente exhiben reducciones significativas en la

producción β -amiloidea (De Strooper, B., P. Saftig, K. Craessaerts, H. Vanderstichele, G. Guhde, W. Annaert, K. Von Figura and F. Van Leuven (1998). "Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein."

5 Nature 391(6665): 387-90; Haass, C. and D. J. Selkoe (1998). "Alzheimer's disease. A technical KO of amyloid-beta peptide." Nature 391(6665): 339-40; Herreman, A., L. Serneels, W. Annaert, D. Collen, L. Schoonjans and B. De Strooper (2000). "Total inactivation of gamma-secretase

10 activity in presenilin-deficient embryonic stem cells." Nat Cell Biol 2(7): 461-2); las mutaciones puntuales de los residuos de aspartato activos putativos en los dominios trans-membranales PS inhiben la producción de β -amiloideo en las células de la manera negativa dominante (Wolfe, M. S., W.

15 Xia, B. L. Ostaszewski, T. S. Diehl, W. T. Kimberly and D. J. Selkoe (1999). "Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity." Nature 398(6727): 513-7; Kimberly, W. T., W. Xia, T. Rahmati, M. S. Wolfe and D. J. Selkoe (2000). "The

20 transmembrane aspartates in presenilin 1 and 2 are obligatory for gamma-secretase activity and amyloid beta-protein generation." J Biol Chem 275(5): 3173-8); isósteros de estado de transición a base de sustrato de sitio dirigido activo diseñados para inhibir la secretasa gama directamente

25 conjugado a PS (Esler, W. P., W. T. Kimberly, B. L. Ostaszewski, T. S. Diehl, C. L. Moore, J. Y. Tsai, T. Rahmati, W. Xia, D. J. Selkoe and M. S. Wolfe (2000). "Transition-state analogue inhibitors of gamma-secretase bind directly to presenilin-1." Nat Cell Biol 2(7): 428-34; Li, Y.

30 M., M. Xu, M. T. Lai, Q. Huang, J. L. Castro, J. DiMuzio-

Mower, T. Harrison, C. Lellis, A. Nadin, J. G. Neduvelil et al. (2000). "Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1." *Nature* 405(6787): 689-94); por último, asimismo, los
5 inhibidores de secretasa gama alostéticos se ha demostrado que se unen directamente a PS (Seiffert, D., J. D. Bradley, C. M. Rominger, D. H. Rominger, F. Yang, J. E. Meredith, Jr., Q. Wang, A. H. Roach, L. A. Thompson, S. M. Spitz et al. (2000). "Presenilin-1 and -2 are molecular targets for gamma-
10 secretase inhibitors." *J Biol Chem* 275(44): 34086-91).

La evidencia actual indica que además del procesamiento de APP que conduce a la síntesis de β -amiloideo, la secretasa gama también media la división intra-membranal de otras proteínas transmembranales de tipo I (revisado en Fortini, M.
15 E. (2002). "Gamma-secretase-mediated proteolysis in cell-surface-receptor signaling." *Nat Rev Mol Cell Biol* 3(9): 673-84, ver también Struhl, G. and A. Adachi (2000). "Requirements for presenilin-dependent cleavage of notch and other transmembrane proteins." *Mol Cell* 6(3): 625-36). Digno
20 de mención entre los sustratos conocidos de la secretasa gama es Notch 1 de mamífero. La proteína Notch 1 es importante para la determinación de la muerte celular durante el desarrollo y las homeostasis de tejido en los adultos. Debido al acoplamiento del ligando por medio del ecto-dominio de
25 Notch, Notch experimenta un procesamiento extra-celular e intra-membranal secuencial análogo a APP. El procesamiento intra-membranal de Notch mediado por la secretasa gama conduce a la liberación del dominio intracelular de Notch (NICD). El fragmento de NICD media la señalización de Notch
30 por medio de la translocación al núcleo, en donde regula la

expresión de los genes que median la diferenciación celular en muchos tejidos durante el desarrollo, así como en los adultos.

La interrupción de la señalización de Notch por medio de ratones alterados genéticamente (KO) resulta en el fenotipo letal embrionario en ratones (Swiatek, P. J., C. E. Lindsell, F. F. del Amo, G. Weinmaster and T. Gridley (1994). "Notch 1 is essential for postimplantation development in mice." *Genes Dev* 8(6): 707-19; Conlon, R. A., A. G. Reaume and J. Rossant (1995). "Notch 1 is required for the coordinate segmentation of somites." *Development* 121(5): 1533-45). El fenotipo de KO de Notch es muy similar al fenotipo observado en ratones KO PS1, y reproduce precisamente por ratones KO dobles PS1/PS2 (De Strooper et al. (1998). "Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein." *Nature* 391(6665): 387-90; Donoviel, D. B., A. K. Hadjantonakis, M. Ikeda, H. Zheng, P. S. Hyslop and A. Bernstein (1999). "Mice lacking both presenilin genes exhibit early embryonic patterning defects." *Genes Dev* 13(21): 2801-10; Herreman, A., L. Semeels, W. Annaert, D. Collen, L. Schoonjans and B. De Strooper (2000). "Total inactivation of gamma-secretase activity in presenilin-deficient embryonic stem cells." *Nat Cell Biol* 2(7): 461-2). Esta convergencia de los fenotipos observados en los ratones alterados genéticamente del sustrato (Notch) o la enzima (PS) sugiere que los inhibidores de la secretasa gama que también inhiben la función de Notch pueden limitarse como agentes terapéuticos debido a la importancia de la función Notch en los tejidos de adultos (Fortini, M. E. (2002). "Gamma-secretase-mediated proteolysis in cell-surface-receptor

signaling." Nat Rev Mol Cell Biol 3(9): 673-84). As APP knock-out mice develop normally and without an overt phenotype Zheng, H., M. Jiang, M. E. Trumbauer, R. Hopkins, D. J. Sirinathsinghji, K. A. Stevens, M. W. Conner, H. H. Slunt, S. S. Sisodta, H. Y. Chen et al. (1996). "Mice deficient for the amyloid precursor protein gene." Ann N Y Acad Sci 777: 421-6; Zheng, H., M. Jiang, M. E. Trumbauer, D. J. Sirinathsinghji, R. Hopkins, D. W. Smith, R. P. Heavens, G. R. Dawson, S. Boyce, M. W. Conner et al. (1995). "beta-Amyloid precursor protein-deficient mice show reactive gliosis and decreased locomotor activity." Cell 81(4): 525-31, por lo tanto, la evidencia acumulada sugiere que los inhibidores de la secretasa gama tendrían una selectividad para inhibir el procesamiento de la secretasa gama de APP sobre el procesamiento de la secretasa gama de Notch.

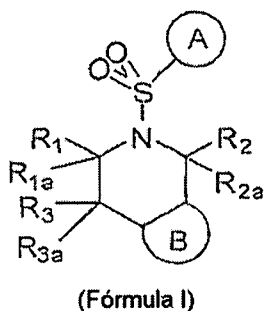
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un amplio aspecto, la invención proporciona compuestos de la Fórmula I:

20

Compuestos de la Fórmula I:

25



30

estereoisómeros, tautómeros, mezclas de estereoisómeros y/o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

el anillo A es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde cada anillo se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo, CN, ariloxi, arilalquiloxi, -SO₂-(alquilo C₁-C₆), -NR'R'', alcanilo C₁-C₆, alquilo C₀-C₃-C(O)OR', heteroarilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo o -SO₂-NR'R'', en donde

10 cada uno de R' y R'' es independientemente H o alquilo C₁-C₆ o R' y R'' con el átomo al que se enlazan pueden formar un anillo de 3-8 miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional, tales como N, O o S;

el anillo B es un anillo de heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con un grupo que es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, -S(O)₀₋₂R', hidroxilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, -NR'C(O)R'', -NR'SO₂R'', -C(O)R', -CO₂R', -C(O)alquiloOC(O)R', -C(O)NR'R'', oxo, CN o alquilarilo C₀-C₁, en donde el arilo se sustituye opcionalmente con 1-5 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, -C(O)OR', alcoxi C₁-C₆, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, NO₂, ariloxi, -S(O)₀₋₂-(alquilo C₁-C₆), -C(O)NR'R'', -NR'R'', alcanilo C₁-C₆, piridilo, fenilo, y -SO₂NR'R''; y

R₁, R_{1a}, R₂ y R_{2a}, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, en donde el grupo alquenilo se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos;

alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₆, heteroarilo, -CO₂R', CONR'R'', C₁-C₆ haloalquilo, en donde el grupo haloalquilo se sustituye opcionalmente con alcoxi C₁-C₄; haloalcoxialquilo C₁-C₄,
 5 hidroxialquilo C₁-C₆, alcanoilo C₂-C₆, ariloxialquilo C₁-C₆, heteroariloxialquilo C₁-C₆, alquilo-C₀-C₆-OC(O)NR'R'', hidroxilo o alquilo-C₀-C₆-OC(O)-heterocicloalquilo, en donde cada grupo arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son
 10 independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcanoilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo,
 15 oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo;

R₃ y R_{3a} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, OH o NR'R'';

R₁ y R_{1a} o R₂ y R_{2a} o R₃ y R_{3a} combinados forman =O o =N-OR, en donde R es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo (tal como
 20 fenilo) o arilalquilo (tal como bencilo o fenetilo); o

R₁ y R_{1a} o R₂ y R_{2a} o R₃ y R_{3a} junto con el carbono al que se enlazan forman un grupo cicloalquilo C₃-C₆ en donde uno de los carbonos se reemplaza opcionalmente con un heteroátomo seleccionado de N, O o S y en donde el anillo puede
 25 sustituirse opcionalmente con alquilo C₁-C₆; o

R₁ y R₃ forman un enlace doble.

Los compuestos de la Fórmula I inhiben la liberación del péptido β-amiloideo y/o su síntesis, y por lo tanto, son útiles en la prevención de la Enfermedad de Alzheimer (AD) en
 30 pacientes susceptibles a AD y/o en el tratamiento de

pacientes con AD para inhibir el deterioro adicional en su afección. La invención también abarca composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la Fórmula I, y los métodos que emplean tales compuestos o composiciones en el tratamiento de enfermedades cognoscitivas, que incluyen enfermedad de Alzheimer.

La invención también proporciona un método para el tratamiento de un paciente que tiene, o en la prevención de un paciente de adquirir, una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer, para ayudar a prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad de Alzheimer, para el tratamiento de pacientes con daño cognoscitivo moderado (MCI) y prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad de Alzheimer en los que progresaría de MCI a AD, para el tratamiento del síndrome de Down, para el tratamiento de los humanos que tienen hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo Dutch, para el tratamiento de angiopatía amiloidea cerebral y para prevenir sus consecuencias potenciales, es decir, hemorragias lobares simples o recurrentes, para el tratamiento de otras demencias degenerativas, que incluyen las demencias de origen vascular y degenerativo mezclado, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con degeneración basal cortical, degeneración macular relacionada con la edad o tipo de cuerpo de Lewy difuso de la enfermedad de Alzheimer y quien está en la necesidad de tal tratamiento que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para

preparar los compuestos de interés, así como los intermediarios útiles para preparar los compuestos de interés.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se describió anteriormente, la invención proporciona los compuestos de la Fórmula I.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 2, es decir, los compuestos de la Fórmula I en
10 donde

el anillo A es fenilo o naftilo, que se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo, CN, feniloxi, benciloxi, -SO₂-
15 (alquilo C₁-C₆), -NR'R'', alcanoilo C₁-C₆, piridilo, fenilo, bencilo, o -SO₂-NR'R'', en donde cada R' y R'' es independientemente H o alquilo C₁-C₆.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 3, es decir, compuestos de la Fórmula I en
20 donde

el anillo B es pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolilo, indolilo, pirimidilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente en una posición sustituible
25 con un grupo que es independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂ o alquilfenilo C₀-C₁, se sustituyen opcionalmente con 1 a 5 grupos que son independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi
30 C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcanoilo C₁-C₆, -

NRR', -CO₂R', -CONR'R'', CN o NO₂.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 4, es decir, compuestos de la Fórmula I en donde

5 R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, fenilo, bifenilo, fenilalquilo C₁-C₆, piridilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, 10 tiazolilo, pirimidilo, -CO₂R', -CONR'R'', haloalquilo C₁-C₆, hydroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, feniloxialquilo C₁-C₆, naftiloxialquilo C₁-C₆, piridiloxialquilo C₁-C₆, benzofuraniloxialquilo C₁-C₆, benzotieniloxialquilo C₁-C₆, quinoliniloxialquilo C₁-C₆, isoquinoliniloxialquilo C₁-C₆, 15 quinoxaliniloxialquilo C₁-C₆, quinazoliniloxialquilo C₁-C₆, alquilo -C₀-C₆-OC(O)NR'R'', alquilo -C₀-C₆-NR'R'', hidroxilo, alquilo C₁-C₆-OC(O)-piperidinilo, alquilo -C₁-C₆-OC(O)-pirrolidinilo, alquilo -C₁-C₆-OC(O)-morfolinilo, en donde cada grupo arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituye 20 opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcanilo C₁-C₆, -C(O)NR'R'', -NR'R'', -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metil pirazolilo, N-bencilpirazolilo, 25 oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 4a, es decir, compuestos de la Fórmula I en donde

R₂ y R_{2a}, son independientemente hidrógeno, halógeno, 30 alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, en donde el grupo alqueno se

sustituye opcionalmente con uno o más halógenos; alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₆, fenilo, naftilo, fenilalquilo C₁-C₆, naftilalquilo C₁-C₆, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, pirazolilo, -CO₂R', CONR'R'',

5 haloalquilo C₁-C₆, en donde el grupo haloalquilo se sustituye opcionalmente con alcoxi C₁-C₄; haloalcoxialquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₆, alcanilo C₂-C₆, feniloxialquilo C₁-C₆, naftiloxialquilo C₁-C₆, piridiloxialquilo C₁-C₆, pirimidiloxialquilo C₁-C₆, tieniloxialquilo C₁-C₆,

10 pirroliloxialquilo C₁-C₆, tiazoliloxialquilo C₁-C₆, alquilo -C₀-C₆-OC(O)NR'R'', alquilo -C₀-C₆-NR'R'', hidroxilo o alquilo -C₀-C₆-OC(O)-heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo,

15 tetrahidrofuranilo o imidazolidinilo,

en donde cada grupo arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcanilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi

20 C₁-C₄, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de

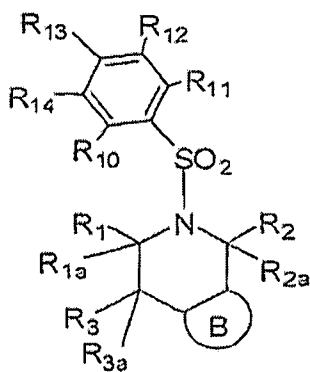
25 la fórmula 5, es decir, compuestos de la fórmula 4 en donde el anillo A es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilo, CN, fenilo, benciloxi, -SO₂-

30 (alquilo C₁-C₆), -NR'R'', alcanilo C₁-C₆, piridilo, fenilo, o

-SO₂-NR'R'', en donde cada R' y R'' es independientemente H o alquilo C₁-C₆; y

el anillo B es pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, triazolopirimidilo, imidazopirimidilo, pirazolopirimidilo, isoxazolilo, indolilo, pirimidilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con un grupo que es independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, bencilo o fenilo, en donde las porciones cíclicas de los grupos bencilo o fenilo se sustituyen opcionalmente con 1 a 5 grupos que son independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcanilo C₁-C₆, -NR'R'', -CO₂R', -CONR'R'', CN o NO₂.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6, es decir, compuestos de la fórmula 5 que tienen la fórmula:



Fórmula 6

en donde,

R₁₂ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o CN;

R₁₃ es H, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -CO₂-(alquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, CN, ariloxi, isocianato, -SO₂-(alquilo

C₁-C₆), -NR'R'', alcanoilo C₁-C₆, piridilo o fenilo; o

R₁₄ es H, alquilo C₁-C₄, -SO₂-NR'R'', o halógeno;

en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C₁-C₆; o

5 R₁₃ y R₁₄ y los carbonos a los que se enlazan forman un anillo benzo; o

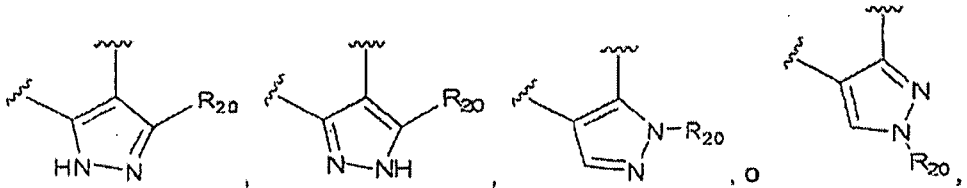
 R₁₀ y R₁₁ en cada caso son independientemente H, halógeno o alquilo C₁-C₆, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con un fenilo, en donde el
10 fenilo se sustituye opcionalmente con 1 a 5 grupos que son independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, CN o NO₂; o

 R₁₀, R₁₄, y los carbonos a los que se enlazan forman un
15 anillo benzo.

 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-1, es decir, compuestos de la fórmula 6 en donde el anillo B es pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo,
20 isoxazolilo, pirimidilo o piridilo, cada uno de los cuales está insustituido.

 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-2, es decir, compuestos de la fórmula 6 en donde el anillo B tiene la fórmula:

25

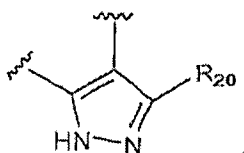


 en donde R₂₀ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino,
30 alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo,

CF₃ o fenilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-3, es decir, compuestos de la fórmula 6 en donde el anillo B tiene la fórmula:

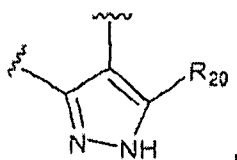
5



en donde R₂₀ es H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, halo,
10 CF₃ o fenilo.

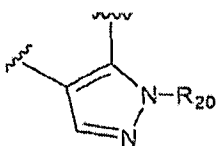
En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-4, es decir, compuestos de la fórmula 6 en donde el anillo B tiene la fórmula:

15



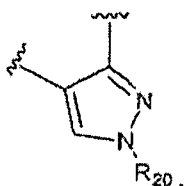
20 en donde R₂₀ es H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, halo, CF₃ o fenilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-5, es decir, compuestos de la fórmula 6 en
25 donde el anillo B tiene la fórmula:



30 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos

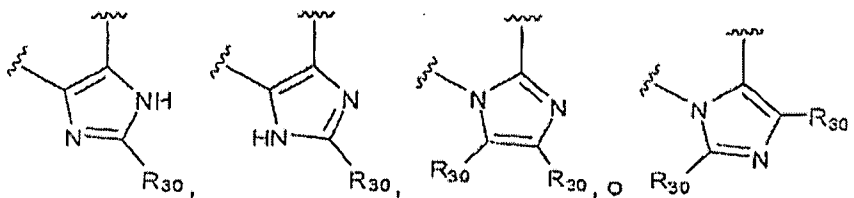
de la fórmula 6-6, i.e. compuestos de la fórmula 6 en donde el anillo B tiene la fórmula:



5

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-6a, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-3, 6-4, 6-5 ó 6-6, en donde R_{20} es H, o alquilo C_1-C_6 . En otra modalidad, R_{20} es fenilo. En aún otra modalidad, cuando el grupo R_{20} se enlaza a un carbono, R_{20} es alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo. En aún otra modalidad, R_{20} es H.

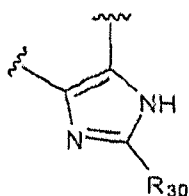
En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-7, es decir, compuestos de la fórmula 6 en donde el anillo B tiene la fórmula:



20

en donde R_{30} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo.

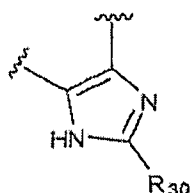
En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-8, es decir, compuestos de la fórmula 6 en donde el anillo B tiene la fórmula:



30

en donde R_{30} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo.

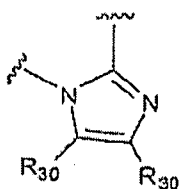
En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-9, es decir, compuestos de la fórmula 6 en donde el anillo B tiene la fórmula:



10

en donde R_{30} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo.

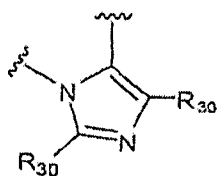
En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-10, es decir, compuestos de la fórmula 6 en donde el anillo B tiene la fórmula:



20

en donde R_{30} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 , o fenilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-11, es decir, compuestos de la fórmula 6 en donde el anillo B tiene la fórmula:



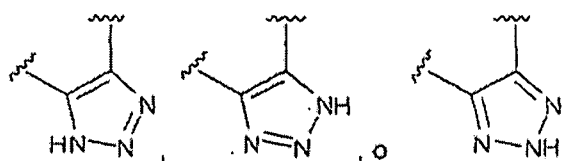
30

en donde R_{30} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo.

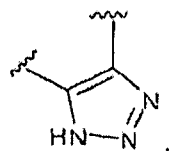
En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-11a, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-8, 6-9 ó 6-10, en donde R_{30} es H, o alquilo C_1-C_6 . En otra modalidad, R_{30} es fenilo. En aún otra modalidad, cuando el grupo R_{30} se enlaza a un carbono, R_{30} es alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 , o fenilo. En aún otra modalidad, R_{30} es H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-11b, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-8, 6-9 ó 6-10, en donde R_{30} es amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 .

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-12, es decir, compuestos de la fórmula 6 en donde el anillo B tiene la fórmula:



En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-13, es decir, compuestos de la fórmula 6 en donde el anillo B tiene la fórmula:



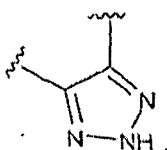
En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos

de la fórmula 6-14, es decir, compuestos de la fórmula 6 en donde el anillo B tiene la fórmula:

5

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 6-15, es decir, compuestos de la fórmula 6 en donde el anillo B tiene la fórmula:

10



En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7, es decir, compuestos de la fórmula 6 o cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15 en donde R_1 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilalquilo C_3-C_6 , fenilo, bifenilo, fenilalquilo C_1-C_6 (tales como bencilo o fenetilo), feniloxialquilo C_1-C_6 , o naftiloxialquilo C_1-C_6 , en donde cada grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metil pirazolilo, N-bencil pirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7a, es decir, compuestos de la fórmula 7, en donde R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueniilo C_2-

30

C₅, en donde el grupo alquenoilo se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos; alquinoilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₆, fenilo, naftilo, fenilalquilo C₁-C₆, naftilalquilo C₁-C₆, en donde cada grupo
5 arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcanilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo,
10 piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7b, es decir, compuestos de la fórmula 7, en donde R₂ es hidrógeno, piridilo, tiazolilo, pirimidilo,
15 pirazolilo, piridiloxialquilo C₁-C₆, pirimidiloxialquilo C₁-C₆, tieniloxialquilo C₁-C₆, pirroliloxialquilo C₁-C₆, o tiazoliloxialquilo C₁-C₆, o alquilo C₀-C₆-OC(O)-heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,
20 S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o imidazolidinilo, en donde cada grupo heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -C(O)NR'R'',
25 -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
30 de la fórmula 7c, es decir, compuestos de la fórmula 7, en

donde R_2 es hidrógeno, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{CONR}'\text{R}''$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en donde el grupo haloalquilo se sustituye opcionalmente con alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$; haloalcoxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcanilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, feniloxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, naftiloxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,
5 alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-OC(O)NR}'\text{R}''$ o alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-NR}'\text{R}''$, en donde cada grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcanilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{C(O)NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, hidroxilo, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-$, $-\text{C(O)OR}'$,
10 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7d, es decir, compuestos de la fórmula 7, en donde R_2 es hidrógeno, o alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-OC(O)-heterocicloalquilo}$, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o
20 imidazolidinilo, en donde el grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcanilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{C(O)NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, hidroxilo, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-$, $-\text{C(O)OR}'$,
25 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-1, es decir, compuestos de la fórmula 6 o
30 cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-

6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R_1 es piridilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 5 piridiloxialquilo C_1-C_6 , benzofuraniloxialquilo C_1-C_6 , benzotieniloxialquilo C_1-C_6 , quinoliniloxialquilo C_1-C_6 , isoquinoliniloxialquilo C_1-C_6 , quinoxaliniloxialquilo C_1-C_6 , quinazoliniloxialquilo C_1-C_6 , alquilo- $C_1-C_6-OC(O)NR'R''$, alquilo- $C_1-C_6-OC(O)$ -piperidinilo, alquilo- $C_1-C_6-OC(O)$ -10 pirrolidinilo o alquilo- $C_1-C_6-OC(O)$ -morfolinilo, en donde cada grupo heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$ 15 , $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos 20 de la fórmula 7-1 a, es decir, compuestos de la fórmula 7-1, en donde R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , en donde el grupo alquenilo se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos; alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 , fenilo, naftilo, 25 fenilalquilo C_1-C_6 , naftilalquilo C_1-C_6 , en donde cada grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcanilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, 30 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo,

piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo,
oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
de la fórmula 7-1b, es decir, compuestos de la fórmula 7-1,
5 en donde R_2 es hidrógeno, piridilo, tiazolilo, pirimidilo,
pirazolilo, piridiloxialquilo C_1-C_6 , pirimidiloxialquilo C_1-
 C_6 , tieniloxialquilo C_1-C_6 , pirroliloxialquilo C_1-C_6 , o
tiazoliloxialquilo C_1-C_6 , o alquilo- $C_0-C_6-OC(O)-$
heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es
10 piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,
S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o
imidazolidinilo, en donde cada grupo heteroarilo y
heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más
grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 ,
15 alcoxi C_1-C_6 , alcanilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi
 C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR^1$,
fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo,
piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo,
oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

20 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
de la fórmula 7-1c, es decir, compuestos de la fórmula 7-1,
en donde R_2 es hidrógeno, $-CO_2R'$, $CONRR''$, haloalquilo C_1-C_6 ,
en donde el grupo haloalquilo se sustituye opcionalmente con
alcoxi C_1-C_4 ; haloalcoxialquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_5 ,
25 alcanilo C_2-C_6 , feniloxialquilo C_1-C_6 , naftiloxialquilo C_1-C_6 ,
alquilo- $C_0-C_6-OC(O)NR'R''$, o alquilo- $C_0-C_6-NR'R''$ en donde cada
grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5
grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 ,
alcoxi C_1-C_6 , alcanilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi
30 C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$,

fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C₁-C₆.

5 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-1d, es decir, compuestos de la fórmula 7-1, en donde R₂ es hidrógeno, o alquilo-C₀-C₆-OC(O)-heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,
10 S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o imidazolidinilo, en donde el grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcanilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -
15 C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de
20 la fórmula 7-2, es decir, compuestos de la fórmula 7-1, 7-1a, 7-1b, 7-1c ó 7-1d, en donde R₁ es piridilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo o quinazolinilo, en donde cada grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente
25 con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo,
30 oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos

H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-3, es decir, compuestos de la fórmula 7-1, 7-1a, 7-1 b, 7-1c ó 7-1d, en donde R_1 es piridiloxialquilo C_1-C_6 , benzofuraniloxialquilo C_1-C_6 , benzotieniloxialquilo C_1-C_6 , quinoliniloxialquilo C_1-C_6 , isoquinoliniloxialquilo C_1-C_6 , quinoxaliniloxialquilo C_1-C_6 o quinazoliniloxialquilo C_1-C_6 , en donde cada grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos

15 H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-4, es decir, compuestos de la fórmula 7-1, 7-1a, 7-1b, 7-1c ó 7-1d, en donde R_1 es alquilo $C_0-C_6-OC(O)NR'R''$, alquilo $C_0-C_6-NR'R''$, alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -piperidinilo, alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -pirrolidinilo o alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -morfolinilo, en donde cada grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-5, es decir, compuestos de acuerdo con

cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R_1 es $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. En una
5 modalidad, R_1 es como se definió anteriormente y R_2 es H. En otra modalidad, R_1 es como se definió anteriormente y R_2 es metilo, etilo o ciclopropilo. En aún otra modalidad, R_1 es como se definió anteriormente y R_2 es hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En una modalidad adicional, R_1 y R_2 son independientemente $-\text{CO}_2$ -
10 alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$. En otra modalidad, R_1 y R_2 son independientemente hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$. En aún otra modalidad, R_1 es hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ y R_2 es metilo o etilo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-6, es decir, compuestos de acuerdo
15 con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R_1 es H o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, R_2 es H o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. En una modalidad, R_1 es alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y R_2 es H o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$. En otra modalidad R_1 y R_2 son
20 independientemente alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$. En aún otra modalidad R_1 y R_2 son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-7, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14
25 ó 6-15, en donde R_1 y R_2 son ambos alqueno $\text{C}_2\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos (tales como F o Cl), y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos. En una modalidad adicional, R_1 y R_2 son ambos
30 alqueno C_2 sustituido con dos halógenos (tales como F). R_1 y

R₂ pueden ser cis o trans entre sí.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-8, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R₁ y R₂ son ambos haloalquilo C₁-C₂ y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R₁ y R₂ pueden ser cis o trans entre sí. En una modalidad, R₁ y R₂ son los mismos y son -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, CF₃ o -CF₂CH₃. En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-9, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R₁ y R₂ son ambos bencilo o fenetilo, y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R₁ y R₂ pueden ser cis o trans entre sí. En una modalidad, R₁ y R₂ son ambos bencilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-10, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R₁ y R₂ son ambos H o alquilo C₁-C₄ y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R₁ y R₂ pueden ser cis o trans entre sí. En una modalidad, R₁ y R₂ son ambos metilo. En otra modalidad, R₁ y R₂ son ambos isopropilo. En aún otra modalidad, uno o R₁ y R₂ es metilo mientras que el otro es isopropilo. En aún otra modalidad, R₁ y R₂ son etilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-11, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11 b, 6-12, 6-13, 6-

14 ó 6-15, en donde R_1 es H, alquilo C_1-C_4 , bencilo, fenetilo o fenilo, en donde las porciones de fenilo de R_1 se sustituyen opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_4 , o alcoxi C_1-C_4 y R_2 es H o alquilo C_1-C_4 y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-12, es decir, compuestos de la fórmula 7-11 en donde, R_2 es H y R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso) o R_1 es H y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, sólo uno de R_1 y R_2 es isopropilo. En otra modalidad, sólo uno de R_1 y R_2 es etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-13, es decir, compuestos de la fórmula 7-11 en donde, R_2 es H y R_1 es fenilo sustituido con uno o dos halógenos (tales como F o Cl), o R_1 es H y R_2 es fenilo sustituido con uno o dos halógenos (tales como F o Cl).

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-14, es decir, compuestos de la fórmula 7-11 en donde, R_2 es H y R_1 es bencilo sustituido con uno o dos grupos que son independientemente halógeno (tales como F o Cl), metilo, etilo, metoxi o etoxi.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-15, es decir, compuestos de la fórmula 7-11 en donde, R_2 es metilo o etilo, y R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, R_1 y R_2 son ambos etilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-16, es decir, compuestos de la fórmula 7-11 en donde, R_2 es metilo o etilo, y R_1 es fenilo sustituido con uno o dos halógenos (tales como F o Cl).

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-17, es decir, compuestos de la fórmula 7-11 en donde, R_2 es metilo o etilo, y R_1 es bencilo sustituido con uno o dos grupos que son independientemente halógeno (tales como F o Cl), metilo, etilo, metoxi o etoxi.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-18, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11 b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R_1 y R_2 son independientemente H o $-\text{CO}_2$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí. En una modalidad, R_1 es $-\text{CO}_2$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ y R_2 es H. En otra modalidad, R_1 es $-\text{CO}_2\text{-Et}$ y R_2 es H. En aún otra modalidad, R_1 es H y R_2 es $-\text{CO}_2$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$. En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son ambos $-\text{CO}_2\text{-Et}$.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-19, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11 b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R_1 y R_3 forman un enlace doble y R_{13} y R_{3a} son ambos H. En una modalidad, R_2 es H. En otra modalidad, R_2 es $-\text{CO}_2$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En aún otra modalidad, R_2 es $-\text{CO}_2\text{-Et}$. En aún otra modalidad, R_2 es metilo o etilo. En aún otra modalidad adicional, R_2 es tiazolilo, piridilo o pirimidilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-20, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R_1 es piridilo, pirimidilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo o tienilo, R_2 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o cicloalquilo

C₃-C₆, y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R₁ y R₂ pueden ser cis o trans entre sí.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-21, es decir, compuestos de la
5 fórmula 7-20 en donde, R₁ es piridilo y R₂ es H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-22, es decir, compuestos de la fórmula 7-20 en donde, R₁ es piridilo y R₂ es metilo o etilo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona
10 compuestos de la fórmula 7-23, es decir, compuestos de la fórmula 7-20 en donde, R₁ es piridilo y R₂ es cicloalquilo C₃, C₅, o C₆. En otra modalidad, R₂ es cicloalquilo C₃.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-24, es decir, compuestos de la fórmula 7-20
15 en donde, R₁ es pirimidilo y R₂ es H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-25, es decir, compuestos de la fórmula 7-20 en donde, R₁ es pirimidilo y R₂ es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
20 de la fórmula 7-26, es decir, compuestos de la fórmula 7-20 en donde, R₁ es pirimidilo y R₂ es cicloalquilo C₃, C₅, o C₆.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-27, es decir, compuestos de la fórmula 7-20 en donde, R₁ es cicloalquilo C₃, C₅, o C₆ y R₂ es H.

25 En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-28, es decir, compuestos de la fórmula 7-20 en donde, R₁ es cicloalquilo C₃, C₅, o C₆ y R₂ es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
30 de la fórmula 7-29, es decir, compuestos de la fórmula 7-20

en donde, R_1 es cicloalquilo C_3 , C_5 , o C_6 y R_2 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 . En una modalidad uno de R_1 y R_2 es cicloalquilo C_3 . En otra modalidad, ambos de R_1 y R_2 son cicloalquilo C_3 .

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
5 de la fórmula 7-30, es decir, compuestos de la fórmula 7-20 en donde, R_1 es tienilo y R_2 es H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-31, es decir, compuestos de la fórmula 7-20 en donde, R_1 es tienilo y R_2 es metilo o etilo.

10 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-32, es decir, compuestos de la fórmula 7-20 en donde, R_1 es tienilo y R_2 es cicloalquilo C_3 , C_5 , o C_6 . En una modalidad, R_2 es cicloalquilo C_3 .

En un aspecto adicional, la invención proporciona
15 compuestos de la fórmula 7-33, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R_2 es piridilo, pirimidilo, $-CO_2$ -alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 , alquilo $-C_1-C_4-OC(O)NR'R''$,
20 bencimidazolilo, tiazolilo o imidazolilo, y R_1 es H, metilo, o etilo; en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C_1-C_4 . Cuando R_1 es metilo o etilo, R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
25 de la fórmula 7-34, es decir, compuestos de la fórmula 7-33 en donde, R_2 es piridilo, pirimidilo, tiazolilo, bencimidazolilo o imidazolilo. En una modalidad, R_2 es tiazolilo y R_1 es H. En otra modalidad, R_2 es tiazolilo y R_1 es metilo o etilo. En aún otra modalidad, R_2 es piridilo y R_1
30 es H. En otra modalidad, R_2 es piridilo y R_1 es metilo o

etilo. En aún otra modalidad, R_2 es pirimidilo y R_1 es H. En otra modalidad, R_2 es pirimidilo y R_1 es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-35, es decir, compuestos de la fórmula 7-33
5 en donde, R_2 es $-\text{CO}_2\text{-Me}$ o $-\text{CO}_2\text{-Et}$.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-36, es decir, compuestos de la fórmula 7-33 en donde, R_2 es metilo, etilo o propilo (ya sea n o iso).

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
10 de la fórmula 7-37, es decir, compuestos de la fórmula 7-33 en donde, R_2 es $-\text{CH}_2\text{-OC(O)NR'R''}$, en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$. En una modalidad, R_1 es H. En otra modalidad, R_1 es etilo.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona
15 compuestos de la fórmula 7-38, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R_2 y R_{2a} se combinan para formar oxo.

20 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-39, es decir, compuestos de la fórmula 7-38 en donde, R_1 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o alquilo $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{-OC(O)NR'R''}$, en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y R_{1a} es H.

25 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-40, es decir, compuestos de la fórmula 7-38 en donde, R_1 es H, metilo o etilo. En una modalidad, R_1 es H. En otra modalidad, R_1 es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
30 de la fórmula 7-41, es decir, compuestos de la fórmula 7-38

en donde, R_1 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 . En una modalidad, R_1 es cicloalquilo C_3 . En otra modalidad, R_1 es C_5 o cicloalquilo C_6 .

En otro aspecto adicional, la invención proporciona
5 compuestos de la fórmula 7-42, es decir, compuestos de la fórmula 7-38 en donde, R_1 es alquilo $-C_1-C_2-OC(O)NR'R''$, en donde R' y R'' son independientemente H, metilo o etilo.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-43, es decir, compuestos de
10 acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R_3 es $NR'R''$, OH, halógeno, R_{3a} es H o halógeno; o R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo, $=N-OH$, o $=N-O$ -alquilo C_1-C_4 . R_1 es H, piridilo, pirimidilo, alquilo C_1 -
15 C_4 ; R_2 es H, alquilo C_1-C_4 , pirimidilo, piridilo, tiazolilo, o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-44, es decir, compuestos de la fórmula 7-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; y R_1 y R_2 son
20 independientemente metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son cis, entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos y son trans, entre sí. En otra modalidad adicional R_1 es metilo o etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es
25 metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra
30 modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o

iso) y R_1 y R_2 son trans, entre sí.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-45, es decir, compuestos de la fórmula 7-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; y R_1 es H, metilo, etilo o propilo (n o iso); y R_2 es H, pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo. En una modalidad, R_1 es H y R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_1 es H y R_2 es tiazolilo o imidazolilo. En una modalidad, R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso) y R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso) y R_2 es tiazolilo o imidazolilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-46, es decir, compuestos de la fórmula 7-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; y R_1 es piridilo o pirimidilo; y R_2 es H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-47, es decir, compuestos de la fórmula 7-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; R_1 es piridilo, o pirimidilo; y R_2 es pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-48, es decir, compuestos de la fórmula 7-43, en donde R_1 es H y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_2 es metilo. En aún otra modalidad R_2 es etilo. En otra modalidad R_2 es propilo (n o iso).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-49, es decir, compuestos de la fórmula 7-43 en donde R_2 es H y R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo. En aún otra modalidad R_1 es etilo. En otra modalidad R_1 es propilo (n o iso).

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-50, es decir, compuestos de la fórmula 7-43 en donde, R_3 es halógeno; R_{3a} es H o halógeno; y R_1 y R_2 son independientemente metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son cis, entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son trans, entre sí. En una modalidad adicional R_1 es metilo o etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En otra modalidad, R_3 y R_{3a} son los mismos. Cuando R_3 y R_{3a} son los mismos, pueden ser ambos F.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-51, es decir, compuestos de la fórmula 7-43 en donde, R_3 es OH; R_{3a} es H; y R_1 y R_2 son independientemente metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son cis, entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son trans, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo o etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es

etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-52, es decir, compuestos de
5 acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo, =N-OH o =N-O-alquilo C_1-C_4 ; R_1 es H, piridilo, pirimidilo, alquilo C_1-C_4 (metilo, etilo), o cicloalquilo C_3-
10 C_6 ; R_2 es H, alquilo C_1-C_4 (metilo, etilo, isopropilo), pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-53, es decir, compuestos de la fórmula 7-52 en
15 donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo; y R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 , piridilo o pirimidilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-54, es decir, compuestos de la fórmula 7-53 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es
20 metilo. En otra modalidad, R_2 es etilo. En aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son cis entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es H. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es H. En una
25 modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-55, es decir, compuestos de la fórmula 7-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo; y
30 R_1 es H o alquilo C_1-C_4 (tales como metilo, etilo o

isopropilo).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-56, es decir, compuestos de la fórmula 7-55 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo.
5 En otra modalidad, R_2 es etilo. En aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son metilo o
10 etilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-57, es decir, compuestos de la fórmula 7-52 en donde, R_1 y R_2 son ambos H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona
15 compuestos de la fórmula 7-58, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 7-53 ó 7-55 en donde, R_2 es pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo. En una modalidad, R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_2 es tiazolilo o imidazolilo. En aún otra modalidad, cuando R_1
20 no es H, entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es
25 ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-59, es decir, compuestos de la fórmula 7-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar $=N-OH$; y R_1 es
30 cicloalquilo C_3-C_6 , piridilo o pirimidilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-60, es decir, compuestos de la fórmula 7-59 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo.

5 En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son cis entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es H. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es H. En una modalidad
10 adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-61, es decir, compuestos de la fórmula 7-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar $=N-OH$;
15 y R_1 es H o alquilo C_1-C_4 (tales como metilo, etilo o isopropilo).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-62, es decir, compuestos de la fórmula 7-61 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo.
20 En otra modalidad, R_2 es etilo. En aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son metilo o
25 etilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-63, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 7-59 ó 7-61 en donde, R_2 es pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo. En una
30 modalidad, R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_2

es tiazolilo o imidazolilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-64, es decir, compuestos de la fórmula 7-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar =N-O-alquilo C_1-C_4 ; y R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 , piridilo o pirimidilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-65, es decir, compuestos de la fórmula 7-64 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo. En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son cis entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es H. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-66, es decir, compuestos de la fórmula 7-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar =N-O-alquilo C_1-C_4 ; y R_1 es H o alquilo C_1-C_4 (tales como metilo, etilo o isopropilo).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-67, es decir, compuestos de la fórmula 7-66 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo.

En otra modalidad, R₂ es etilo, en aún otra modalidad, R₂ es isopropilo. En aún otra modalidad, cuando R₁ es alquilo C₁-C₄, entonces R₁ y R₂ son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R₁ es alquilo C₁-C₄, entonces R₁ y R₂ son trans entre
5 sí. En otra modalidad, R₁ y R₂ son los mismos, y son metilo o etilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-68, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 7-64 ó 7-66 en donde,
10 R₂ es pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo. En una modalidad, R₂ es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R₂ es tiazolilo o imidazolilo. En aún otra modalidad, cuando R₁ no es H, entonces R₁ y R₂ son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R₁ no es H, entonces R₁ y R₂ son trans entre
15 sí. En aún otra modalidad, R₁ es pirimidilo y R₂ es pirimidilo o piridilo. En aún otra modalidad adicional, R₁ es piridilo y R₂ es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R₁ es ciclopropilo y R₂ es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R₁ es ciclopropilo y R₂ es pirimidilo o piridilo.

20 En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-69, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R₁ es piridilo, pirimidilo, -CO₂-
25 alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄-OC(O)NR'R'', bencimidazolilo, tiazolilo o imidazolilo, y R₂ es H, metilo, o etilo; cuando R' y R'' son independientemente H o alquilo C₁-C₄. Cuando R₂ es metilo o etilo, R₁ y R₂ pueden ser cis o trans entre sí.

30 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos

de la fórmula 7-70, es decir, compuestos de la fórmula 7-69 en donde, R_1 es piridilo, pirimidilo, tiazolilo, bencimidazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
5 de la fórmula 7-71, es decir, compuestos de la fórmula 7-69 en donde, R_1 es $-\text{CO}_2\text{-Me}$ o $-\text{CO}_2\text{-Et}$.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-72, es decir, compuestos de la fórmula 7-69 en donde, R_1 es metilo, etilo, o propilo (ya sea n o iso).

10 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-73, es decir, compuestos de la fórmula 7-69 en donde, R_1 es $-\text{CH}_2\text{-OC(O)NR'R''}$, en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$. En una modalidad, R_2 es H. En otra modalidad, R_2 es etilo.

15 En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 7-74, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6, 6-6a, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-11a, 6-11b, 6-12, 6-13, 6-14 ó 6-15, en donde R_1 es alquilo $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{-OC(O)NR'R''}$; 20 R_2 es H o alquilo $-\text{C}_1\text{-C}_4\text{-OC(O)NR'R''}$; y R_{1a} , R_2 , R_3 y R_{3a} son H; en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$. En una modalidad, R_1 y R_2 son ambos $-\text{CH}_2\text{-OC(O)NR'R''}$. En aún otra modalidad, R' y R'' son ambos H, metilo o etilo. En aún otra modalidad, por lo menos uno de R' y R'' es isopropilo.

25 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 8, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 7 hasta y que incluyen 7-74, en donde R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} y R_{14} son independientemente entre sí H, halo, CF_3 , CHF_2 o metilo.

30 En otro aspecto adicional, la invención proporciona

compuestos de la fórmula 8-1, es decir, compuestos de la fórmula 8, en donde R_{12} y R_{14} son independientemente H, halo, o metilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona
5 compuestos de la fórmula 8-2, es decir, compuestos de la fórmula 8, en donde R_{13} es H, halógeno (en un aspecto, F o Cl), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-CO_2-$ (alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6 , CF_3 , OCF_3 o CN.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona
10 compuestos de la fórmula 8-3, es decir, compuestos de la fórmula 8 en donde R_{13} es feniloxi, $-SO_2-$ (alquilo C_1-C_6), $-NR'R''$, alcanilo C_1-C_6 , oxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, furanil tienilo o fenilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona
15 compuestos de la fórmula 8-4, es decir, compuestos de la fórmula 8, en donde R_{13} es $-NR'R''$.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 8-5, es decir, compuestos de la fórmula 8, 8-1, 8-2 u 8-5, en donde R_{13} es cloro.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona
20 compuestos de la fórmula 8-6, es decir, compuestos de la fórmula 8, 8-1, 8-2 u 8-5, en donde R_{13} es flúor.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 8-7, es decir, compuestos de la
25 fórmula 8, 8-1, 8-2 u 8-5, en donde R_{13} es CF_3 .

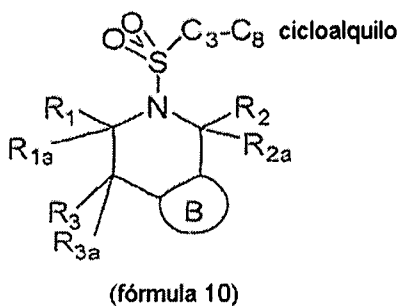
En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 8-8, es decir, compuestos de la fórmula 8, 8-1, 8-2 u 8-5, en donde R_{13} es OCF_3 .

En otro aspecto adicional, la invención proporciona
30 compuestos de la fórmula 8-9, es decir, compuestos de acuerdo

con cualquiera de las fórmulas 8, 8-2, 8-3, 8-4, 8-5, 8-6, 8-7, u 8-8, en donde R_{12} , R_{14} , R_{10} y R_{11} son H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 9, es decir, compuestos de la fórmula 4, en donde el anillo A es cicloalquilo C_3-C_8 , que se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi, $-SO_2-(\text{alquilo } C_1-C_8)$, $-NR'R''$, alcanilo C_1-C_6 , piridilo, fenilo o $-SO_2-NR'R''$, en donde cada R' y R'' es independientemente H o alquilo C_1-C_6 ; y el anillo B es pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolilo, pirimidilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con un grupo que es independientemente alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 o fenilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10, es decir, compuestos de la fórmula 9 que tienen las siguientes fórmulas:



25

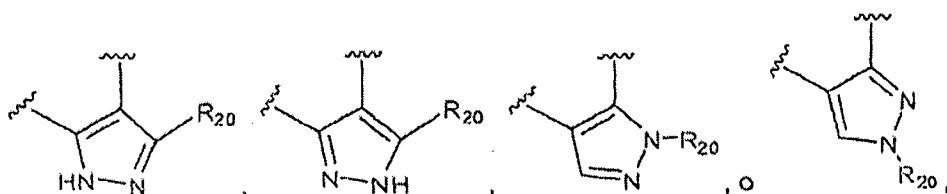
el grupo cicloalquilo se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, feniloxi, benciloxi, $-SO_2-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NR'R''$, alcanilo C_1-C_6 , piridilo, fenilo o $-SO_2-NR'R''$, en donde cada uno de R' y R''

30

es independientemente H o alquilo C_1-C_6 .

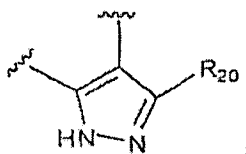
En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10-1, es decir, compuestos de la fórmula 10, en donde el anillo B es pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolilo, pirimidilo o piridilo, cada uno de los cuales es insustituído.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10-2, es decir, compuestos de la fórmula 10, en donde el anillo B tiene la fórmula:



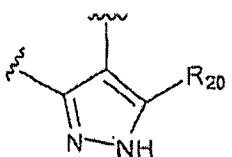
en donde R_{20} es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , halo, CF_3 o fenilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10-3, es decir, compuestos de la fórmula 10, en donde el anillo B tiene la fórmula:



en donde R_{20} es H, C_1-C_4 alquilo, alcoxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo.

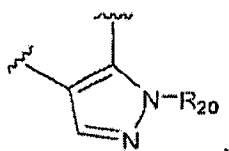
En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10-4, es decir, compuestos de la fórmula 10, en donde el anillo B tiene la fórmula:



en donde R_{20} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino,
5 alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo,
 CF_3 o fenilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
de la fórmula 10-5, es decir, compuestos de la fórmula 10, en
donde el anillo B tiene la fórmula:

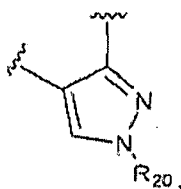
10



en donde R_{20} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino,
15 alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo,
 CF_3 o fenilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
de la fórmula 10-6, es decir, compuestos de la fórmula 10, en
donde el anillo B tiene la fórmula:

20

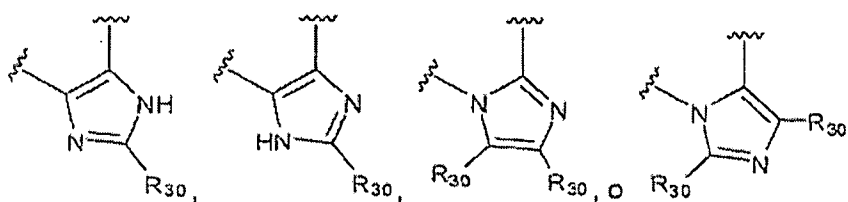


en donde R_{20} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino,
25 alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo,
 CF_3 o fenilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
de la fórmula 10-6a, es decir, compuestos de acuerdo con
cualquiera de las fórmulas 10-3, 10-4, 10-5 ó 10-6, en donde
30 R_{20} es H, o alquilo C_1-C_6 . En otra modalidad, R_{20} es fenilo. En

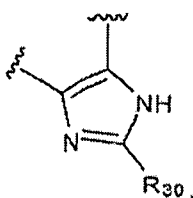
aún otra modalidad, cuando el grupo R_{20} se enlaza a un carbono, R_{20} es alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo. En aún otra modalidad, R_{20} es H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10-7, es decir, compuestos de la fórmula 10, en donde el anillo B tiene la fórmula:

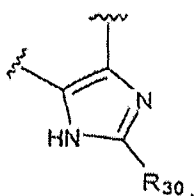


en donde R_{30} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo.

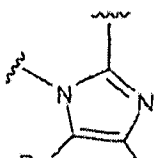
En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10-8, es decir, compuestos de la fórmula 10, en donde el anillo B tiene la fórmula:



En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10-9, es decir, compuestos de la fórmula 10, en donde el anillo B tiene la fórmula:

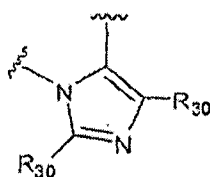


En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10-10, es decir, compuestos de la fórmula 10, en donde el anillo B tiene la fórmula:



5 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10-11, es decir, compuestos de la fórmula 10, en donde el anillo B tiene la fórmula:

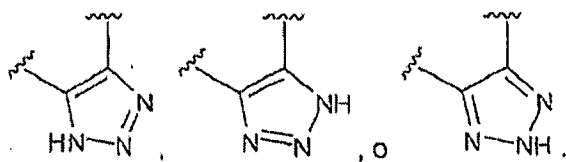
10



En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10-11a, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10-8, 10-9 ó 10-10, en donde R_{30} es H, o alquilo C_1-C_6 . En otra modalidad, R_{30} es fenilo. En aún otra modalidad, cuando el grupo R_{30} se enlaza a un carbono, R_{30} es alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo. En aún otra modalidad, R_{30} es H.

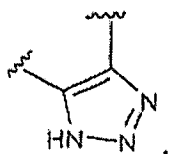
En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10-11b, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10-8, 10-9 ó 10-10, en donde R_{30} es amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 .

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10-12, es decir, compuestos de la fórmula 10, en donde el anillo B tiene la fórmula:



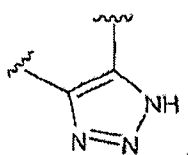
30 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos

de la fórmula 10-13, es decir, compuestos de la fórmula 10, en donde el anillo B tiene la fórmula:



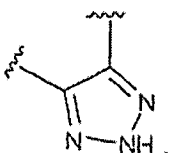
5

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10-14, es decir, compuestos de la fórmula 10, en donde el anillo B tiene la fórmula:



10

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 10-15, es decir, compuestos de la fórmula 10, en donde el anillo B tiene la fórmula:



15

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11, es decir, compuestos de la fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14, 10-15, en donde R_1 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilalquilo C_3-C_6 , fenilo, bifenilo, fenilalquilo C_1-C_6 (tales como bencilo o fenetilo), feniloxialquilo C_1-C_6 o naftiloxialquilo C_1-C_6 , en donde cada grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metil

20

25

30

pirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11a, es decir, compuestos de la fórmula 11, en donde R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , en donde el grupo alquenilo se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos; C_2-C_6 alquinilo, cicloalquilo C_3-C_6 -, alquilo C_1-C_6 , fenilo, naftilo, fenilalquilo C_1-C_6 , naftilalquilo C_1-C_6 , en donde cada grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11b, es decir, compuestos de la fórmula 11, en donde R_2 es hidrógeno, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, pirazolilo, piridiloxialquilo C_1-C_6 , pirimidiloxialquilo C_1-C_6 , tieniloxialquilo C_1-C_6 , pirroliloxialquilo C_1-C_6 o tiazoliloxialquilo C_1-C_6 , o alquilo $-C_0-C_6-OC(O)-$ heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o imidazolidinilo, en donde cada grupo heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcanilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$,

fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11c, es decir, compuestos de la fórmula 11, en donde R_2 es hidrógeno, $-CO_2R'$, $CONR'R''$, haloalquilo C_1-C_6 , en donde el grupo haloalquilo se sustituye opcionalmente con alcoxi C_1-C_4 ; haloalcoxialquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcanilo C_2-C_6 , feniloxialquilo C_1-C_6 , naftiloxialquilo C_1-C_6 , alquilo $-C_0-C_6-OC(O)NR'R''$, o alquilo $-C_0-C_6-NR'R''$, en donde cada grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4, ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcanilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C_1-C_6 .

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11d, es decir, compuestos de la fórmula 11, en donde R_2 es hidrógeno, o alquilo- $C_0-C_6-OC(O)$ -heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o imidazolidinilo, en donde el grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcanilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo,

piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-1, es decir, compuestos de la fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_1 es piridilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, piridiloxialquilo C_1-C_6 , benzofuraniloxialquilo C_1-C_6 , benzotieniloxialquilo C_1-C_6 , quinoliniloxialquilo C_1-C_6 , isoquinoliniloxialquilo C_1-C_6 , quinoxaliniloxialquilo C_1-C_6 , quinazoliniloxialquilo C_1-C_6 , alquilo $C_1-C_6-OC(O)NR'R''$, alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -piperidinilo, -alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -pirrolidinilo, o alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -morfolinilo, en donde cada grupo heteroarilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-1a, es decir, compuestos de la fórmula 11-1, en donde R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , en donde el grupo alquenilo se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos; alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 , fenilo, naftilo, fenilalquilo C_1-C_6 , naftilalquilo C_1-C_6 , en donde cada grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos

que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcanoilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , -
 $C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR''$,
 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo,
 5 piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo,
 oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-1b, es decir, compuestos de la fórmula 11-1, en donde R_2 es hidrógeno, piridilo, tiazolilo, pirimidilo,
 10 pirazolilo, piridiloxialquilo C_1-C_6 , pirimidiloxialquilo C_1-C_6 , tieniloxialquilo C_1-C_6 , pirroliloxialquilo C_1-C_6 o tiazoliloxialquilo C_1-C_6 o alquilo- $C_0-C_6-OC(O)-$ heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,
 15 S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o imidazolidinilo, en donde cada grupo heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcanoilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$,
 20 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-1c, es decir, compuestos de la fórmula 11-1, en donde R_2 es hidrógeno, $-CO_2R'$, $CONR'R''$, haloalquilo C_1-C_6 , en donde el grupo haloalquilo se sustituye opcionalmente con alcoxi C_1-C_4 ; haloalcoxialquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcanoilo C_2-C_6 , feniloxialquilo C_1-C_6 , naftiloxialquilo C_1-C_6 ,
 25 alquilo- $C_0-C_6-OC(O)NR'R''$, o alquilo- $C_0-C_6-NR'R''$, en donde cada
 30

grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcanilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$,
5 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C_1-C_6 .

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
10 de la fórmula 11-1d, es decir, compuestos de la fórmula 11-1, en donde R_2 es hidrógeno, o alquilo- $C_0-C_6-OC(O)$ -heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o
15 imidazolidinilo, en donde el grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcanilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$,
20 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-2, es decir, compuestos de la fórmula 11-1,
25 11-1a, 11-1b, 11-1c u 11-1d, en donde R_1 es piridilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, o quinazolinilo, en donde cada grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente
30 halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 ,

haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos

5 H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-3, es decir, compuestos de la fórmula 11-1, 11-1a, 11-1b, 11-1 c u 11-1 d, en donde R_1 es piridiloxialquilo C_1-C_6 , benzofuraniloxialquilo C_1-C_6 ,
 10 benzotieniloxialquilo C_1-C_6 , quinoliniloxialquilo C_1-C_6 , isoquinoliniloxialquilo C_1-C_6 , quinoxaliniloxialquilo C_1-C_6 o quinazoliniloxialquilo C_1-C_6 , en donde cada grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ,
 15 haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

20 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-4, es decir, compuestos de la fórmula 11-1, 11-1a, 11-1b, 11-1c u 11-1d, en donde R_1 es alquilo- C_0-C_6 - $OC(O)NR'R''$, alquilo- C_0-C_6 - $-NR'R''$, alquilo- C_1-C_6 - $OC(O)$ -piperidinilo, alquilo- C_1-C_6 - $OC(O)$ -pirrolidinilo o alquilo- C_1 -
 25 C_6 - $OC(O)$ -morfolinilo, en donde cada grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo,
 30 pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metil

pirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-5, es decir, compuestos de acuerdo con
5 cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_1 es $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. En una modalidad, R_1 es como se definió anteriormente y R_2
10 es H. En otra modalidad, R_1 es como se definió anteriormente y R_2 es metilo, etilo o ciclopropilo. En aún otra modalidad, R_1 es como se definió anteriormente y R_2 es hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En una modalidad adicional, R_1 y R_2 son independientemente $-\text{CO}_2\text{-alquilo}$ $\text{C}_1\text{-C}_4$. En otra modalidad, R_1 y R_2 son
15 independientemente hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$. En aún otra modalidad, R_1 es hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ y R_2 es metilo o etilo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-6, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3,
20 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_1 es H o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, R_2 es H o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. En una modalidad, R_1 es alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y R_2 es H o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$. En otra modalidad R_1 y R_2 son independientemente alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.
25 En aún otra modalidad R_1 y R_2 son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-7, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5,
10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b,
30 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_1 y R_2 son ambos

alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos (tales como F o Cl), y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos. En una modalidad adicional, R_1 y R_2 son ambos alquenilo C_2 sustituido con dos halógenos (tal como F). R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-8, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_1 y R_2 son ambos haloalquilo C_1-C_2 y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí. En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos y son $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CF_3 o $-CF_2CH_3$.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-9, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_1 y R_2 son ambos bencilo o fenetilo, y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí. En una modalidad, R_1 y R_2 son ambos bencilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-10, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_1 y R_2 son ambos H o alquilo C_1-C_4 y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí. En una modalidad, R_1 y R_2 son ambos metilo. En otra modalidad, R_1 y R_2 son ambos isopropilo. En aún otra modalidad, uno o R_1 y R_2 es metilo, mientras que el otro es

isopropilo. En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son etilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-11, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 5 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_1 es H, alquilo C_1-C_4 , bencilo, fenetilo o fenilo, en donde las porciones de fenilo de R_1 se sustituyen opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 y R_2 10 es H o alquilo C_1-C_4 y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-12, es decir, compuestos de la fórmula 11-11 en donde, R_2 es H y R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso), o R_1 15 es H y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, sólo uno de R_1 y R_2 es isopropilo. En otra modalidad, sólo uno de R_1 y R_2 es etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-13, es decir, compuestos de la fórmula 11-11 20 en donde, R_2 es H y R_1 es fenilo sustituido con uno o dos halógenos (tales como F o Cl), o R_1 es H y R_2 es fenilo sustituido con uno o dos halógenos (tales como F o Cl).

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-14, es decir, compuestos de la fórmula 11-11 en 25 donde, R_2 es H y R_1 es bencilo sustituido con uno o dos grupos que son independientemente halógeno (tales como F o Cl), metilo, etilo, metoxi o etoxi.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-15, es decir, compuestos de la fórmula 11-11 30 en donde, R_2 es metilo o etilo, y R_1 es metilo, etilo o

propilo (n o iso). En una modalidad, R_1 y R_2 son ambos etilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-16, es decir, compuestos de la fórmula 11-11 en donde, R_2 es metilo o etilo, y R_1 es fenilo
5 sustituido con uno o dos halógenos (tales como F o Cl).

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-17, es decir, compuestos de la fórmula 11-11 en donde, R_2 es metilo o etilo, y R_1 es bencilo sustituido con uno o dos grupos que son independientemente halógeno (tales
10 como F o Cl), metilo, etilo, metoxi o etoxi.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-18, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b,
15 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_1 y R_2 son independientemente H o $-\text{CO}_2$ -alquilo C_1 - C_4 , y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí. En una modalidad, R_1 es $-\text{CO}_2$ -alquilo C_1 - C_2 y R_2 es H. En otra modalidad, R_1 es $-\text{CO}_2$ -Et y R_2 es H. En aún otra modalidad, R_1
20 es H y R_2 es $-\text{CO}_2$ -alquilo C_1 - C_2 . En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son ambos $-\text{CO}_2$ -Et.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-19, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5,
25 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_1 y R_3 forman un enlace doble y R_{1a} y R_{3a} son ambos H. En una modalidad, R_2 es H. En otra modalidad, R_2 es $-\text{CO}_2$ -alquilo C_1 - C_4 . En aún otra modalidad, R_2 es $-\text{CO}_2$ -Et. En aún otra modalidad, R_2 es metilo
30 o etilo. En aún otra modalidad adicional, R_2 es tiazolilo,

piridilo o pirimidilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-20, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_1 es piridilo, pirimidilo, cicloalquilo C_3-C_6 o tienilo, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 , o cicloalquilo C_3-C_6 y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí.

10 En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-21, es decir, compuestos de la fórmula 11-20 en donde, R_1 es piridilo y R_2 es H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-22, es decir, compuestos de la fórmula 11-20 en donde, R_1 es piridilo y R_2 es metilo o etilo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-23, es decir, compuestos de la fórmula 11-20 en donde, R_1 es piridilo y R_2 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 . En otra modalidad, R_2 es cicloalquilo C_3 .

20 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-24, es decir, compuestos de la fórmula 11-20 en donde, R_1 es pirimidilo y R_2 es H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-25, es decir, compuestos de la fórmula 11-20 en donde, R_1 es pirimidilo y R_2 es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-26, es decir, compuestos de la fórmula 11-20 en donde, R_1 es pirimidilo y R_2 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 .

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-27, es decir, compuestos de la fórmula 11-20

en donde, R_1 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 y R_2 es H.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-28, es decir, compuestos de la fórmula 11-20 en donde, R_1 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 y R_2 es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-29, es decir, compuestos de la fórmula 11-20 en donde, R_1 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 y R_2 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 . En una modalidad, uno de R_1 y R_2 es cicloalquilo C_3 . En otra modalidad, R_1 y R_2 son cicloalquilo C_3 .

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-30, es decir, compuestos de la fórmula 11-20 en donde, R_1 es tienilo y R_2 es H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-31, es decir, compuestos de la fórmula 11-20 en donde, R_1 es tienilo y R_2 es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-32, es decir, compuestos de la fórmula 11-20 en donde, R_1 es tienilo y R_2 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 . En una modalidad, R_2 es cicloalquilo C_3 .

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-33, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_2 es piridilo, pirimidilo, $-CO_2$ -alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 , alquilo $C_1-C_4-OC(O)NR'R''$, bencimidazolilo, tiazolilo o imidazolilo, y R_1 es H, metilo o etilo; en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C_1-C_4 . Cuando R_1 es metilo o etilo, R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-34, es decir, compuestos de la fórmula 11-33 en donde, R_2 es piridilo, pirimidilo, tiazolilo, bencimidazolilo, o imidazolilo. En una modalidad, R_2 es tiazolilo y R_1 es H. En otra modalidad, R_2 es tiazolilo y R_1 es metilo o etilo. En aún otra modalidad, R_2 es piridilo y R_1 es H. En otra modalidad, R_2 es piridilo y R_1 es metilo o etilo. En aún otra modalidad, R_2 es pirimidilo y R_1 es H. En otra modalidad, R_2 es pirimidilo y R_1 es metilo o etilo.

10 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-35, es decir, compuestos de la fórmula 11-33 en donde, R_2 es $-\text{CO}_2\text{-Me}$ o $-\text{CO}_2\text{-Et}$.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-36, es decir, compuestos de la fórmula 11-33 en donde, R_2 es metilo, etilo o propilo (ya sea n o iso).

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-37, es decir, compuestos de la fórmula 11-33 en donde, R_2 es $-\text{CH}_2\text{-OC(O)NR'R''}$, en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$. En una modalidad, R_1 es H. En otra modalidad, R_1 es etilo.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-38, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_2 y R_{2a} se combinan para formar oxo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-39, es decir, compuestos de la fórmula 11-38 en donde, R_1 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-OC(O)NR'R''}$, en donde R' y R'' son independientemente H o

alquilo C_1-C_4 , y R_{1a} es H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-40, es decir, compuestos de la fórmula 11-38 en donde, R_1 es H, metilo o etilo. En una modalidad, R_1 es H.

5 En otra modalidad, R_1 es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-41, es decir, compuestos de la fórmula 11-38 en donde, R_1 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 . En una modalidad, R_1 es cicloalquilo C_3 . En otra modalidad, R_1 es cicloalquilo C_5 o
10 C_6 .

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-42, es decir, compuestos de la fórmula 11-38 en donde, R_1 es alquilo $C_1-C_2-OC(O)NR'R''$, en donde R' y R'' son independientemente H, metilo o etilo.

15 En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-43, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_3 es
20 $NR'R''$, OH, halógeno, R_{3a} es H o halógeno; o R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo, $=N-OH$, o $=N-O$ -alquilo C_1-C_4 . R_1 es H, piridilo, pirimidilo, alquilo C_1-C_4 ; R_2 es H, alquilo C_1-C_4 , pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

25 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-44, es decir, compuestos de la fórmula 11-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; y R_1 y R_2 son independientemente metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son cis, entre sí. En
30 otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son trans, entre sí.

En aún otra modalidad R_1 es metilo o etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí.

10 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-45, es decir, compuestos de la fórmula 11-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; y R_1 es H, metilo, etilo o propilo (n o iso); y R_2 es H, pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo. En una modalidad, R_1 es H y R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_1 es H y R_2 es tiazolilo o imidazolilo. En una modalidad, R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso) y R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso) y R_2 es tiazolilo o imidazolilo.

20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-46, es decir, compuestos de la fórmula 11-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; y R_1 es piridilo o pirimidilo; y R_2 es H.

25 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-47, es decir, compuestos de la fórmula 11-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; R_1 es piridilo, o pirimidilo; y R_2 es pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo.

30 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-48, es decir, compuestos de la fórmula 11-43 en

donde R_1 es H y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_2 es metilo. En aún otra modalidad R_2 es etilo. En otra modalidad R_2 es propilo (n o iso).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-49, es decir, compuestos de la fórmula 11-43 en donde R_2 es H y R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo. En aún otra modalidad R_1 es etilo, en otra modalidad R_1 es propilo (n o iso).

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-50, es decir, compuestos de la fórmula 11-43 en donde, R_3 es halógeno; R_{3a} es H o halógeno; y R_1 y R_2 son independientemente metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son cis, entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son trans, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo o etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En aún otra modalidad R_3 y R_{3a} son los mismos. Cuando R_3 y R_{3a} son los mismos, pueden ser ambos F.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-51, es decir, compuestos de la fórmula 11-43 en donde, R_3 es OH; R_{3a} es H; y R_1 y R_2 son independientemente metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son cis, entre sí. En

67243-08 241
2/2

otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son trans, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo o etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre
5 sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son
10 trans, entre sí.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-52, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-
15 11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo, =N-OH, o N-O-alquilo C_1-C_4 ; R_1 es H, piridilo, pirimidilo, alquilo C_1-C_4 (metilo, etilo), o cicloalquilo C_3-C_6 ; R_2 es H, alquilo C_1-C_4 (metilo, etilo, isopropilo), pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo; y
20 R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-53, es decir, compuestos de la fórmula 11-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo; y R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 , piridilo o pirimidilo.

25 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-54, es decir, compuestos de la fórmula 11-53 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo. En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, R_1 y R_2
30 son cis entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son trans entre

sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es H. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H.

5 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-55, es decir, compuestos de la fórmula 11-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo; y R_1 es H o alquilo C_1-C_4 (tal como metilo, etilo o isopropilo).

10 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-56, es decir, compuestos de la fórmula 11-55 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo. En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 ,
15 entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son metilo o etilo.

20 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-57, es decir, compuestos de la fórmula 11-52 en donde, R_1 y R_2 son ambos H.

25 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-58, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 11-53 ó 11-55 en donde, R_2 es pirimidilo, piridilo, tiazolilo, o imidazolilo. En una modalidad, R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_2 es tiazolilo, o imidazolilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2
30 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y

R₂ es pirimidilo o piridilo. En aún otra modalidad adicional, R₁ es piridilo y R₂ es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R₁ es ciclopropilo y R₂ es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R₁ es ciclopropilo y R₂ es
5 pirimidilo o piridilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-59, es decir, compuestos de la fórmula 11-52 en donde, R₃ y R_{3a} se combinan para formar =N-OH; y R₁ es cicloalquilo C₃-C₅, piridilo o pirimidilo.

10 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-60, es decir, compuestos de la fórmula 11-59 en donde, R₂ es H, alquilo C₁-C₄. En una modalidad, R₂ es metilo. En otra modalidad, R₂ es etilo, en aún otra modalidad, R₂ es isopropilo. En aún otra modalidad, R₁ y R₂
15 son cis entre sí. En otra modalidad, R₁ y R₂ son trans entre sí. En aún otra modalidad, R₁ es pirimidilo y R₂ es H. En aún otra modalidad adicional, R₁ es piridilo y R₂ es H. En una modalidad adicional, R₁ es ciclopropilo y R₂ es H. En una modalidad adicional, R₁ es ciclopropilo y R₂ es H.

20 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-61, es decir, compuestos de la fórmula 11-52 en donde, R₃ y R_{3a} se combinan para formar =N-OH; y R₁ es H o alquilo C₁-C₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo).

25 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-62, es decir, compuestos de la fórmula 11-61 en donde, R₂ es H, alquilo C₁-C₄. En una modalidad, R₂ es metilo. En otra modalidad, R₂ es etilo, en aún otra modalidad, R₂ es isopropilo. En aún otra modalidad, cuando R₁ es alquilo C₁-C₄,
30 entonces R₁ y R₂ son cis entre sí. En aún otra modalidad,

cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son metilo o etilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona
5 compuestos de la fórmula 11-63, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 11-59 ó 11-61 en donde, R_2 es pirimidilo, piridilo, tiazolilo, o imidazolilo. En una modalidad, R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_2 es tiazolilo, o imidazolilo. En aún otra
10 modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad
15 adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-64, es decir, compuestos de la fórmula 11-52 en
20 donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar =N-O-alquilo C_1-C_4 ; y R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 , piridilo o pirimidilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-65, es decir, compuestos de la fórmula 11-64 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es
25 metilo. En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son cis entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es H. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es H. En una
30 modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H. En una

modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-66, es decir, compuestos de la fórmula 11-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar =N-O-
5 alquilo C_1-C_4 ; y R_1 es H o alquilo C_1-C_4 (tales como metilo, etilo o isopropilo).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-67, es decir, compuestos de la fórmula 11-66 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo.
10 En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son metilo o
15 etilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-68, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 11-64 ó 11-66 en donde, R_2 es pirimidilo, piridilo, tiazolilo, o imidazolilo.
20 En una modalidad, R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_2 es tiazolilo, o imidazolilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y
25 R_2 es pirimidilo o piridilo. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo.

30 En un aspecto adicional, la invención proporciona

compuestos de la fórmula 11-69, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_1 es
5 piridilo, pirimidilo, $-CO_2$ -alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 , alquilo $C_1-C_4-OC(O)NR'R''$, bencimidazolilo, tiazolilo o imidazolilo, y R_2 es H, metilo o etilo; cuando R' y R'' son independientemente H o alquilo C_1-C_4 . Cuando R_2 es metilo o etilo, R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí.

10 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-70, es decir, compuestos de la fórmula 11-69 en donde, R_1 es piridilo, pirimidilo, tiazolilo, bencimidazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
15 de la fórmula 11-71, es decir, compuestos de la fórmula 11-69 en donde, R_1 es $-CO_2$ -Me o $-CO_2$ -Et.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-72, es decir, compuestos de la fórmula 11-69 en donde, R_1 es metilo, etilo o propio (ya sea n o iso).

20 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-73, es decir, compuestos de la fórmula 11-69 en donde, R_1 es $-CH_2-OC(O)NR'R''$, en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C_1-C_2 . En una modalidad, R_2 es H. En otra modalidad, R_2 es etilo.

25 En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-74, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, 10-1, 10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6, 10-6a, 10-7, 10-8, 10-9, 10-10, 10-11, 10-11a, 10-11b, 10-12, 10-13, 10-14 ó 10-15, en donde R_1 es
30 alquilo $C_1-C_4-OC(O)NR'R''$; R_2 es H o alquilo $C_1-C_4-OC(O)NR'R''$; y

R_{1a} , R_2 , R_3 , y R_{3a} son H; en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C_1-C_3 . En una modalidad, R_1 y R_2 son ambos $-CH_2-OC(O)NR'R''$. En aún otra modalidad, R' y R'' son ambos H, metilo o etilo. En aún otra modalidad, por lo
5 menos uno de R' y R'' es isopropilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-75, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, hasta y que incluyen 10-15, o cualquiera de las fórmulas 11, hasta y que incluyen 11-74, en
10 donde el grupo cicloalquilo C_3-C_8 es ciclopropilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-76, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, hasta y que incluyen 10-15, o cualquiera de las fórmulas 11, hasta y que incluyen 11-74, en
15 donde el grupo cicloalquilo C_3-C_8 es ciclobutilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-77, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, hasta y que incluyen 10-15, o cualquiera de las fórmulas 11, hasta y que incluyen 11-74, en
20 donde el grupo cicloalquilo C_3-C_8 es ciclopentilo.

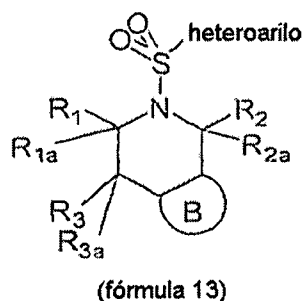
En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-78, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, hasta y que incluyen 10-15, o cualquiera de las fórmulas 11, hasta y que incluyen 11-74, en
25 donde el grupo cicloalquilo C_3-C_8 es ciclohexilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-79, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 10, hasta y que incluyen 10-15, o cualquiera de las fórmulas 11, hasta y que incluyen 11-74, en
30 donde el grupo cicloalquilo C_3-C_8 es cicloheptilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 11-80, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas formulas 10, hasta y que incluyen 10-15, o cualquiera de las fórmulas 11, hasta y que incluyen 11-74, en donde el grupo cicloalquilo C_3-C_8 es ciclooctilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 12, es decir, compuestos de la fórmula 4, en donde el anillo A es heteroarilo, que se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi, arilalquiloxi, $-SO_2-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-NR'R''$, alcanilo C_1-C_6 , heteroarilo, arilo, o $-SO_2-NR'R''$, en donde cada R' y R'' es independientemente H o alquilo C_1-C_6 ; y el anillo B es pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolilo, pirimidilo o piridilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con un grupo que es independientemente alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , o fenilo.

En otro aspecto la invención proporciona compuestos de la fórmula 13, es decir, compuestos de la fórmula 12, de las fórmulas:

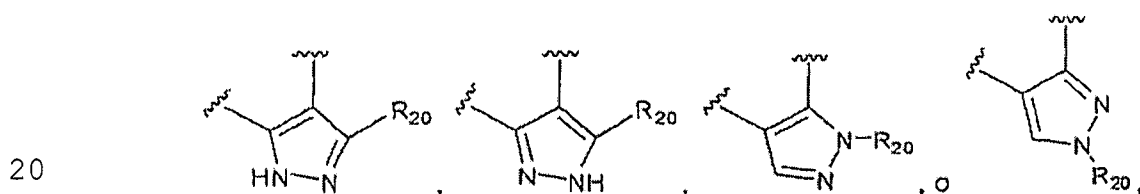


en donde

el grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi, arilalquiloxi, -SO₂-(alquilo C₁-C₆), -NR'R'', alcanoilo C₁-C₆,
 5 piridilo, fenilo o -SO₂-NR'R'', en donde cada R' y R'' es independientemente H o alquilo C₁-C₆.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-1, es decir, compuestos de acuerdo con la formula 13, en donde el anillo B es
 10 pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolilo, pirimidilo o piridilo, cada uno de los cuales está insustituído.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona
 15 compuestos de la fórmula 13-2, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula 13, en donde el anillo B tiene la fórmula:



en donde R₂₀ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo, CF₃ o fenilo.

25 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-3, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula 13, en donde el anillo B tiene la fórmula:



en donde R_{20} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo.

5 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-4, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula 13, en donde el anillo B tiene la fórmula:



en donde R_{20} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo.

15 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-5, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula 13, en donde el anillo B tiene la fórmula:

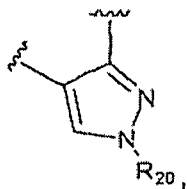


25 en donde R_{20} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-6, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula 13, en donde el anillo B tiene la

30

fórmula:



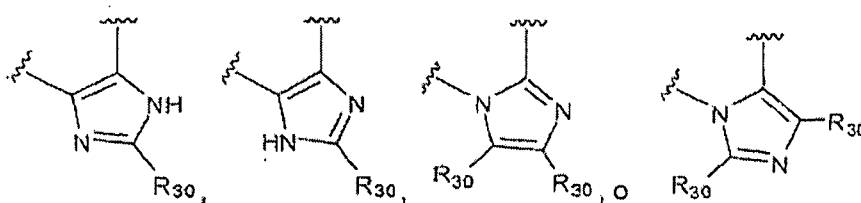
5

en donde R_{20} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-6a, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13-3, 13-4, 13-5 ó 13-6, en donde R_{20} es H, o alquilo C_1-C_6 . En otra modalidad, R_{20} es fenilo. En aún otra modalidad, cuando el grupo R_{20} se enlaza a un carbono, R_{20} es alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo. En aún otra modalidad, R_{20} es H.

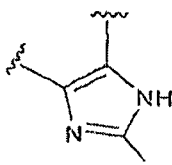
En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-7, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula 13, en donde el anillo B tiene la fórmula:

20



en donde R_{30} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo.

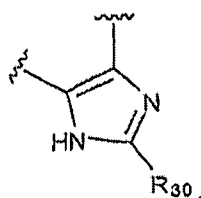
En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-8, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula 13, en donde el anillo B tiene la fórmula:



30

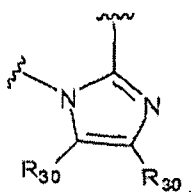
5 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-9, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula 13, en donde el anillo B tiene la fórmula:

10

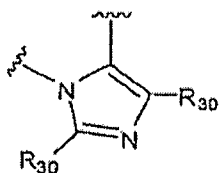


15 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-10, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula 13, en donde el anillo B tiene la fórmula:

20



25 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-11, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula 13, en donde el anillo B tiene la fórmula:

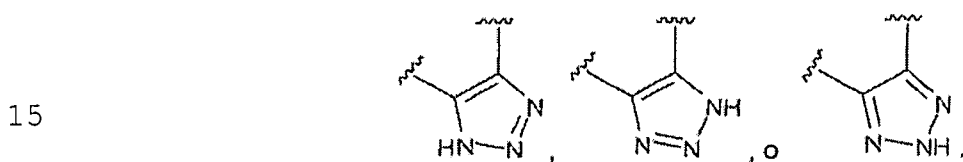


30 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-11a, es decir, compuestos de acuerdo con

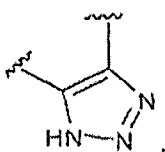
cualquiera de las fórmulas 13-8, 13-9 ó 13-10, en donde R_{30} es H, o alquilo C_1-C_6 . En otra modalidad, R_{30} es fenilo. En aún otra modalidad, cuando el grupo R_{30} se enlaza a un carbono, R_{30} es alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo. En
5 aún otra modalidad, R_{30} es H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-11b, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13-8, 13-9 ó 13-10, en donde R_{30} es amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 .

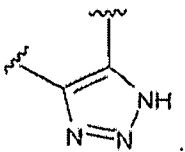
10 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-12, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula 13, en donde el anillo B tiene la fórmula:



En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-13, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula 13, en donde el anillo B tiene la
20 fórmula:



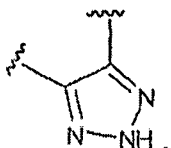
En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 13-14, es decir, compuestos de
25 acuerdo con la fórmula 13, en donde el anillo B tiene la fórmula:



30 En otro aspecto adicional, la invención proporciona

compuestos de la fórmula 13-15, es decir, compuestos de acuerdo con la fórmula 13, en donde el anillo B tiene la fórmula:

5



En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 10 13-5, 13-6, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15, en donde R_1 es alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilalquilo C_3-C_6 , fenilo, bifenilo, fenilalquilo C_1-C_6 (tales como bencilo o fenetilo), feniloxialquilo C_1-C_6 , o naftiloxialquilo C_1-C_6 , en donde cada grupo arilo se sustituye 15 opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metil 20 pirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14a, es decir, compuestos de la fórmula 14, en donde R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2- 25 C_6 , en donde el grupo alquenilo se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos; alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 , fenilo, naftilo, fenilalquilo C_1-C_6 , naftilalquilo C_1-C_6 , en donde cada grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos 30 que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-

C₆, alcanoilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metil pirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14, es decir, compuestos de la fórmula 14, en donde R₂ es hidrógeno, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, pirazolilo, piridiloxialquilo C₁-C₆, pirimidiloxialquilo C₁-C₆ alquilo, tieniloxialquilo C₁-C₆, pirroliloxialquilo C₁-C₆ alquilo o tiazoliloxialquilo C₁-C₆ o alquilo C₀-C₆-OC(O)-heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o imidazolidinilo, en donde cada grupo heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcanoilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14c, es decir, compuestos de la fórmula 14, en donde R₂ es hidrógeno, -CO₂R', CONR'R'', haloalquilo C₁-C₆, en donde el grupo haloalquilo se sustituye opcionalmente con alcoxi C₁-C₄; haloalcoxialquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₆, alcanoilo C₂-C₆, feniloxialquilo C₁-C₆, naftiloxialquilo C₁-C₆, alquilo C₀-C₆-OC(O)NR'R'', alquilo C₀-C₆-NR'R'', en donde cada grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5

grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆,
alcoxi C₁-C₆, alcanilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi
C₁-C₄, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR',
fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo,
5 piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo,
oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y en donde R' y R'' son
independientemente H o alquilo C₁-C₆.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
de la fórmula 14d, es decir, compuestos de la fórmula 14, en
10 donde R₂ es hidrógeno, o alquilo C₀-C₆-OC(O)-
heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es
piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,
S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o
imidazolidinilo, en donde el grupo heterocicloalquilo se
15 sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son
independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,
alcanilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -
C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR',
fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo,
20 piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo,
oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona
compuestos de la fórmula 14-1, es decir, compuestos de
acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3,
25 13-4, 13-5, 13-6, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-12, 13-
13, 13-14 ó 13-15, en donde R₁ es piridilo, tiazolilo,
imidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo,
quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo,
piridiloxialquilo C₁-C₆, benzofuraniloxialquilo C₁-C₆,
30 benzotieniloxialquilo C₁-C₆, quinoliniloxialquilo C₁-C₆,

isoquinoliniloxialquilo C_1-C_6 , quinoxaliniloxialquilo C_1-C_6 ,
 quinazoliniloxialquilo C_1-C_6 , alquilo $C_1-C_6-OC(O)NR'R''$,
 alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -piperidinilo, alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -
 pirrolidinilo, o alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -morfolinilo, en donde
 5 cada grupo heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituye
 opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente
 halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 ,
 haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$
 , $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo,
 10 tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo,
 oxadiazolilo, oxazolilo, o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos
 H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
 de la fórmula 14-1a, es decir, compuestos de la fórmula 14-1,
 15 en donde R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo
 C_2-C_6 , en donde el grupo alquenoilo se sustituye opcionalmente
 con uno o más halógenos; alquinoilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 ,
 cicloalquilo C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 , fenilo, naftilo,
 fenilalquilo C_1-C_6 , naftilalquilo C_1-C_6 , en donde cada grupo
 20 arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos
 que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-
 C_6 alcoxi, alcanilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-
 C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$,
 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo,
 25 piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo,
 oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
 de la fórmula 14-1b, es decir, compuestos de la fórmula 14-1,
 en donde R_2 es hidrógeno, piridilo, tiazolilo, pirimidilo,
 30 pirazolilo, piridiloxialquilo C_1-C_6 , pirimidiloxialquilo C_1-

C₆, tieniloxialquilo C₁-C₆, pirroliloxialquilo C₁-C₆, o tiazoliloxialquilo C₁-C₆, o alquilo C₀-C₆-OC(O)-heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 5 S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o imidazolidinilo, en donde cada grupo heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -C(O)NR'R'', 10 -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos 15 de la fórmula 14-1c, es decir, compuestos de la fórmula 14-1, en donde R₂ es hidrógeno, -CO₂R', CONR'R'', haloalquilo C₁-C₆, en donde el grupo haloalquilo se sustituye opcionalmente con alcoxi C₁-C₄; haloalcoxialquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₆, alcanoilo C₂-C₆, feniloxialquilo C₁-C₆, naftiloxialquilo C₁-C₆, 20 alquilo C₀-C₆-OC(O)NR'R'', alquilo-C₀-C₆-NR'R'', en donde cada grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcanoilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', 25 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C₁-C₆.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos 30 de la fórmula 14-1d, es decir, compuestos de la fórmula 14-1,

en donde R_2 es hidrógeno, o alquilo $C_0-C_6-OC(O)-$ heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o
5 imidazolidinilo, en donde el grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxí C_1-C_6 , alcanilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxí C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$,
10 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-2, es decir, compuestos de
15 acuerdo con cualquiera de las fórmulas 14-1, 14-1a, 14-1b, 14-1c ó 14-1d, en donde R_1 es piridilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo o quinazolinilo, en donde cada grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente
20 con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxí C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxí C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo,
25 oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-3, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 14-1, 14-1a, 14-1b,
30 14-1c ó 14-1d, en donde R_1 es piridiloxialquilo C_1-C_6 ,

benzofuraniloxialquilo C_1-C_6 , benzotieniloxialquilo C_1-C_6 ,
 quinoliniloxialquilo C_1-C_6 , isoquinoliniloxialquilo C_1-C_6 ,
 quinoxaliniloxialquilo C_1-C_6 o quinazoliniloxialquilo C_1-C_6 ,
 en donde cada grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente
 5 con uno o más grupos que son independientemente halógeno,
 alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-
 C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$,
 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo,
 piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo,
 10 oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos
 H.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona
 compuestos de la fórmula 14-4, es decir, compuestos de
 acuerdo con la fórmula 14-1, 14-1a, 14-1b, 14-1c ó 14-1d, en
 15 donde R_1 es alquilo $C_0-C_6-OC(O)NR'R''$, alquilo $C_0-C_6-NR'R''$,
 alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -piperidinilo, alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -
 pirrolidinilo o alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -morfolinilo, en donde cada
 grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o
 más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 ,
 20 alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$,
 $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo,
 piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-
 metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo,
 o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

25 En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona
 compuestos de la fórmula 14-5, es decir, compuestos de
 acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3,
 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-
 11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R_1 es -
 30 CO_2R' , $-CONR'R''$, haloalquilo C_1-C_4 , o hidroxialquilo C_1-C_4 ; y

R_{1a} y R_{2a} son ambos H. En una modalidad, R₁ es como se definió anteriormente y R₂ es H. En otra modalidad, R₁ es como se definió anteriormente y R₂ es metilo, etilo o ciclopropilo. En aún otra modalidad, R₁ es como se definió anteriormente y
5 R₂ es hidroxialquilo C₁-C₄. En una modalidad adicional, R₁ y R₂ son independientemente -CO₂-alquilo C₁-C₄. En otra modalidad, R₁ y R₂ son independientemente hidroxialquilo C₁-C₂. En aún otra modalidad, R₁ es hidroxialquilo C₁-C₂ y R₂ es metilo o etilo.

10 En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-6, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R₁ es H o
15 alcoxi C₁-C₆, R₂ es H o alcoxi C₁-C₆, y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. En una modalidad, R₁ es alcoxi C₁-C₆ y R₂ es H o alcoxi C₁-C₆. En otra modalidad R₁ y R₂ son independientemente alcoxi C₁-C₆. En aún otra modalidad R₁ y R₂ son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de
20 la fórmula 14-7, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R₁ y R₂ son ambos alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más
25 halógenos (tales como F o Cl), y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. En una modalidad, R₁ y R₂ son los mismos. En una modalidad adicional, R₁ y R₂ son ambos alqueno C₂ sustituido con dos halógenos (tales como F). R₁ y R₂ pueden ser cis o trans entre sí.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de
30 la fórmula 14-8, es decir, compuestos de acuerdo con

cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R_1 y R_2 son ambos haloalquilo C_1-C_2 y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser
5 cis o trans entre sí. En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos y son $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CF_3 , o $-CF_2CH_3$.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-9, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5,
10 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R_1 y R_2 son ambos bencilo o fenetilo, y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí. En una modalidad, R_1 y R_2 son ambos bencilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-10, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5,
15 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R_1 y R_2 son ambos H o alquilo C_1-C_4 y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o
20 trans entre sí. En una modalidad, R_1 y R_2 son ambos metilo. En otra modalidad, ambos R_1 y R_2 son isopropilo. En aún otra modalidad, uno o R_1 y R_2 es metilo, mientras que el otro es isopropilo. En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son etilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-11, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5,
25 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R_1 es H, alquilo C_1-C_4 , bencilo, fenetilo o fenilo, en donde las porciones de fenilo
30 de R_1 se sustituyen opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos que son

independientemente halógeno, alquilo C₁-C₄, o alcoxi C₁-C₄ y R₂ es H o alquilo C₁-C₄ y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R₁ y R₂ pueden ser cis o trans entre sí.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-12, es decir, compuestos de la fórmula 14-11 en donde, R₂ es H y R₁ es metilo, etilo o propilo (n o iso), o R₁ es H y R₂ es metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, sólo uno de R₁ y R₂ es isopropilo. En otra modalidad, sólo uno de R₁ y R₂ es etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-13, es decir, compuestos de la fórmula 14-11 en donde, R₂ es H y R₁ es fenilo sustituido con uno o dos halógenos (tales como F o Cl), o R₁ es H y R₂ es fenilo sustituido con uno o dos halógenos (tales como F o Cl).

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-14, es decir, compuestos de la fórmula 14-11 en donde, R₂ es H y R₁ es bencilo sustituido con uno o dos grupos que son independientemente halógeno (tales como F o Cl), metilo, etilo, metoxi o etoxi.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-15, es decir, compuestos de la fórmula 14-11 en donde, R₂ es metilo o etilo, y R₁ es metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, R₁ y R₂ son etilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-16, es decir, compuestos de la fórmula 14-11 en donde, R₂ es metilo o etilo, y R₁ es fenilo sustituido con uno o dos halógenos (tales como F o Cl).

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-17, es decir, compuestos de la fórmula 14-11 en donde, R₂ es metilo o etilo, y R₁ es bencilo sustituido con

uno o dos grupos que son independientemente halógeno (tales como F o Cl), metilo, etilo, metoxi o etoxi.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-18, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R_1 y R_2 son independientemente H o $-\text{CO}_2$ -alquilo C_1 - C_4 , y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí. En una modalidad, R_1 es $-\text{CO}_2$ -alquilo C_1 - C_2 y R_2 es H. En otra modalidad, R_1 es $-\text{CO}_2$ -Et y R_2 es H. En aún otra modalidad, R_1 es H y R_2 es $-\text{CO}_2$ -alquilo C_1 - C_2 . En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son ambos $-\text{CO}_2$ -Et.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-19, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R_1 y R_3 forman un enlace doble y R_{1a} y R_{3a} son ambos H. En una modalidad, R_2 es H. En otra modalidad, R_2 es $-\text{CO}_2$ -alquilo C_1 - C_4 . En aún otra modalidad, R_2 es $-\text{CO}_2$ -Et. En aún otra modalidad, R_2 es metilo o etilo. En aún otra modalidad adicional, R_2 es tiazolilo, piridilo o pirimidilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-20, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R_1 es piridilo, pirimidilo, cicloalquilo C_3 - C_6 , o tienilo, R_2 es H, alquilo C_1 - C_4 o cicloalquilo C_3 - C_6 , y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2

pueden ser cis o trans entre sí.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-21, es decir, compuestos de la fórmula 14-20 en donde, R_1 es piridilo y R_2 es H.

5 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-22, es decir, compuestos de la fórmula 14-20 en donde, R_1 es piridilo y R_2 es metilo o etilo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-23, es decir, compuestos de la
10 fórmula 14-20 en donde, R_1 es piridilo y R_2 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 . En otra modalidad, R_2 es cicloalquilo C_3 .

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-24, es decir, compuestos de la fórmula 14-20 en donde, R_1 es pirimidilo y R_2 es H.

15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-25, es decir, compuestos de la fórmula 14-20 en donde, R_1 es pirimidilo y R_2 es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-26, es decir, compuestos de la fórmula 14-20
20 en donde, R_1 es pirimidilo y R_2 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 .

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-27, es decir, compuestos de la fórmula 14-20 en donde, R_1 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 y R_2 es H.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona
25 compuestos de la fórmula 14-28, es decir, compuestos de la fórmula 14-20 en donde, R_1 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 y R_2 es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-29, es decir, compuestos de la fórmula 14-20
30 en donde, R_1 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 y R_2 es cicloalquilo

C₃, C₅ o C₆. En una modalidad uno de R₁ y R₂ es cicloalquilo C₃. En otra modalidad, R₁ y R₂ son cicloalquilo C₃.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-30, es decir, compuestos de la fórmula 14-20
5 en donde, R₁ es tienilo y R₂ es H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-31, es decir, compuestos de la fórmula 14-20 en donde, R₁ es tienilo y R₂ es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
10 de la fórmula 14-32, es decir, compuestos de la fórmula 14-20 en donde, R₁ es tienilo y R₂ es cicloalquilo C₃, C₅ o C₆. En una modalidad, R₂ es cicloalquilo C₃.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-33, es decir, compuestos de
15 acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R₂ es piridilo, pirimidilo, -CO₂-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄-OC(O)NR'R'', bencimidazolilo, tiazolilo o
20 imidazolilo y R₁ es H, metilo o etilo; en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C₁-C₄. Cuando R₁ es metilo o etilo, R₁ y R₂ pueden ser cis o trans entre sí.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-34, es decir, compuestos de la fórmula 14-33
25 en donde, R₂ es piridilo, pirimidilo, tiazolilo, bencimidazolilo o imidazolilo. En una modalidad, R₂ es tiazolilo y R₁ es H. En otra modalidad, R₂ es tiazolilo y R₁ es metilo o etilo. En aún otra modalidad, R₂ es piridilo y R₁ es H. En otra modalidad, R₂ es piridilo y R₁ es metilo o
30 etilo. En aún otra modalidad, R₂ es pirimidilo y R₁ es H. En

otra modalidad, R_2 es pirimidilo y R_1 es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-35, es decir, compuestos de la fórmula 14-33 en donde, R_2 es $-\text{CO}_2\text{-Me}$ o $-\text{CO}_2\text{-Et}$.

5 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-36, es decir, compuestos de la fórmula 14-33 en donde, R_2 es metilo, etilo o propilo (ya sea n o iso).

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-37, es decir, compuestos de la fórmula 14-33
10 en donde, R_2 es $-\text{CH}_2\text{-OC(O)NR'R''}$, en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$. En una modalidad, R_1 es H. En otra modalidad, R_1 es etilo.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-38, es decir, compuestos de
15 acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R_2 y R_{2a} se combinan para formar oxo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
20 de la fórmula 14-39, es decir, compuestos de la fórmula 14-38 en donde, R_1 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-OC(O)NR'R''}$, en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y R_{13} es H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
25 de la fórmula 14-40, es decir, compuestos de la fórmula 14-38 en donde, R_1 es H, metilo o etilo. En una modalidad, R_1 es H. En otra modalidad, R_1 es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-41, es decir, compuestos de la fórmula 14-38
30 en donde, R_1 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 . En una modalidad, R_1

es cicloalquilo C_3 . En otra modalidad, R_1 es cicloalquilo C_5 o C_6 .

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-42, es decir, compuestos de la
5 fórmula 14-38 en donde, R_1 es alquilo- $C_1-C_2-OC(O)NR'R''$, en donde R' y R'' son independientemente H, metilo o etilo.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-43, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3,
10 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R_3 es $NR'R''$, OH, halógeno, R_{3a} es H o halógeno; o R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo, $=N-OH$ o $=N-O$ -alquilo C_1-C_4 . R_1 es H, piridilo, pirimidilo, alquilo C_1-C_4 ; R_2 es H, alquilo C_1-C_4 ,
15 pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-44, es decir, compuestos de la fórmula 14-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; y R_1 y R_2 son
20 independientemente metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son cis, entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son trans, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo o etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo y R_2
25 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es
30 etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son

trans, entre sí.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-45, es decir, compuestos de la fórmula 14-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; y R_1 es H, metilo, etilo o propilo (n o iso); y R_2 es H, pirimidilo, piridilo, tiazolilo, o imidazolilo. En una modalidad, R_1 es H y R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_1 es H y R_2 es tiazolilo o imidazolilo. En una modalidad, R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso) y R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso) y R_2 es tiazolilo o imidazolilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-46, es decir, compuestos de la fórmula 14-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; y R_1 es piridilo o pirimidilo; y R_2 es H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-47, es decir, compuestos de la fórmula 14-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; R_1 es piridilo, o pirimidilo; y R_2 es pirimidilo, piridilo, tiazolilo, o imidazolilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-48, es decir, compuestos de la fórmula 14-43 en donde R_1 es H y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_2 es metilo. En aún otra modalidad R_2 es etilo. En otra modalidad R_2 es propilo (n o iso).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-49, es decir, compuestos de la fórmula 14-43 en donde R_2 es H y R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo. En aún otra modalidad R_1 es etilo. En otra modalidad R_1 es propilo (n o iso).

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-50, es decir, compuestos de la fórmula 14-43 en donde, R_3 es halógeno; R_{3a} es H o halógeno; y R_1 y R_2 son independientemente metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son cis, entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son trans, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo o etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En aún otra modalidad R_3 y R_{3a} son los mismos. Cuando R_3 y R_{3a} son los mismos, pueden ser ambos F. En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-51, es decir, compuestos de la fórmula 14-43 en donde, R_3 es OH; R_{3a} es H; y R_1 y R_2 son independientemente metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son cis, entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son trans, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo o etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o

iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-52, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo, =N-OH o SN-O-alquilo C_1-C_4 ; R_1 es H, piridilo, pirimidilo, alquilo C_1-C_4 (metilo, etilo), o cicloalquilo C_3-C_6 ; R_2 es H, alquilo C_1-C_4 (metilo, etilo, isopropilo), pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-53, es decir, compuestos de la fórmula 14-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo; y R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 , piridilo o pirimidilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-54, es decir, compuestos de la fórmula 14-53 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo. En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son cis entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es H. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-55, es decir, compuestos de la fórmula 14-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo; y R_1 es H o alquilo C_1-C_4 (tales como metilo, etilo o isopropilo).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-56, es decir, compuestos de la fórmula 14-55 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo. En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son metilo o etilo.

10 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-57, es decir, compuestos de la fórmula 14-52 en donde, R_1 y R_2 son ambos H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-58, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 14-53 ó 14-55 en donde, R_2 es pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo. En una modalidad, R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_2 es tiazolilo, o imidazolilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo.

20

25 En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-59, es decir, compuestos de la fórmula 14-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar $=N-OH$; y R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 , piridilo o pirimidilo.

30

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-60, es decir, compuestos de la fórmula 14-59 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo. En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra 5 modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son cis entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es H. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H. En una 10 modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-61, es decir, compuestos de la fórmula 14-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar =N-OH; y R_1 es H o alquilo C_1-C_4 (tales como metilo, etilo o 15 isopropilo).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-62, es decir, compuestos de la fórmula 14-61 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo.

En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 20 es isopropilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son metilo o etilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona 25 compuestos de la fórmula 14-63, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 14-59 ó 14-61 en donde, R_2 es pirimidilo, piridilo, tiazolilo, o imidazolilo. En una modalidad, R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra 30 modalidad, R_2 es tiazolilo, o imidazolilo. En aún otra

modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-64, es decir, compuestos de la fórmula 14-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar =N-O-alquilo C_1-C_4 ; y R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 , piridilo o pirimidilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-65, es decir, compuestos de la fórmula 14-64 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo. En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son cis entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es H. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-66, es decir, compuestos de la fórmula 14-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar alquilo; y R_1 es H o alquilo C_1-C_4 (tales como metilo, etilo o isopropilo).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-67, es decir, compuestos de la fórmula 14-66 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo.

En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son trans entre
5 sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son metilo o etilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-68, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 14-64 ó 14-66 en
10 donde, R_2 es pirimidilo, piridilo, tiazolilo, o imidazolilo. En una modalidad, R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_2 es tiazolilo, o imidazolilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2
15 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es
20 pirimidilo o piridilo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-69, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-
25 11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R_1 es piridilo, pirimidilo, $-CO_2$ -alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 , alquilo $C_1-C_4-OC(O)NR'R''$, bencimidazolilo, tiazolilo o imidazolilo, y R_2 es H, metilo o etilo; en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C_1-C_4 . Cuando R_2 es metilo o
30 etilo, R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-70, es decir, compuestos de la fórmula 14-69 en donde, R_1 es piridilo, pirimidilo, tiazolilo, bencimidazolilo, o imidazolilo.

5 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-71, es decir, compuestos de la fórmula 14-69 en donde, R_1 es $-\text{CO}_2\text{-Me}$ o $-\text{CO}_2\text{-Et}$.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-72, es decir, compuestos de la fórmula 14-69
10 en donde, R_1 es metilo, etilo o propilo (ya sea n o iso).

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-73, es decir, compuestos de la fórmula 14-69 en donde, R_1 es $-\text{CH}_2\text{-OC(O)NR'R''}$, en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$. En una modalidad, R_2 es
15 H. En otra modalidad, R_2 es etilo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-74, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-
20 11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde R_1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-OC(O)NR'R''}$; R_2 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-OC(O)NR'R''}$; y R_{1a} , R_2 , R_3 y R_{3a} son H; en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$. En una modalidad, R_1 y R_2 son ambos $-\text{CH}_2\text{-OC(O)NR'R''}$. En aún otra modalidad, R' y R''
25 son ambos H, metilo o etilo. En aún otra modalidad, por lo menos uno de R' y R'' es isopropilo.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-75, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3,
30 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-

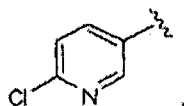
11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde el grupo heteroarilo es piridilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃, OCF₃, OH, amino o mono o di(alquilo C₁-C₄)amino.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-76, es decir, compuestos 14-75, en donde el piridilo se sustituye con un grupo que es halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃, OCF₃, OH, amino o mono o di(alquilo C₁-C₄)amino.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-77, es decir, compuestos de la fórmula 14-76, en donde el piridilo se sustituye en la posición 4.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-78, es decir, compuestos de la fórmula 14-77, en donde el piridilo se sustituye con un grupo que es halógeno (de preferencia cloro).

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-79, es decir, compuestos de la fórmula 14-78, en donde el grupo heteroarilo tiene la siguiente estructura:



25

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-80, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde el grupo

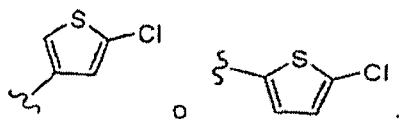
heteroarilo es un piridilo insaturado. En una modalidad, el piridilo es un pirid-2-ilo. En otra modalidad, el piridilo es un pirid-3-ilo. En aún otra modalidad, el piridilo es un pirid-4-ilo.

5 En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-81, es decir, los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 13, 13-1, 13-2, 13-3, 13-4, 13-5, 13-6, 13-6a, 13-7, 13-8, 13-9, 13-10, 13-11, 13-11a, 13-11b, 13-12, 13-13, 13-14 ó 13-15 en donde el grupo
10 heteroarilo es tienilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃, OCF₃, OH, amino, o mono o di(alquilo C₁-C₄)amino.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona
15 compuestos de la fórmula 14-82, es decir, compuestos de la fórmula 14-81 en donde el grupo tienilo se sustituye con un grupo que es halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃, OCF₃, OH, amino o mono o di(alquilo C₁-C₄)amino.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona
20 compuestos de la fórmula 14-83, es decir, compuestos de la fórmula 14-82, en donde el grupo tienilo se sustituye con un halógeno (de preferencia Cl).

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-84, es decir, compuestos de la
25 fórmula 14-83, en donde el grupo tienilo tiene la fórmula:

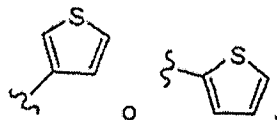


En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona
30 compuestos de la fórmula 14-85, es decir, compuestos de la

fórmula 14-81, en donde el grupo tienilo está insustituido.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 14-86, es decir, compuestos de la fórmula 14-85, en donde el grupo tienilo tiene la fórmula:

5



En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 15, es decir, compuestos de la fórmula 4, en donde

10 el anillo A es heterocicloalquilo, que se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi, arilalquiloxi,, $-SO_2-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, $-NR'R''$, alcanilo C_1-C_6 , heteroarilo, arilo o $-SO_2-NR'R''$, en

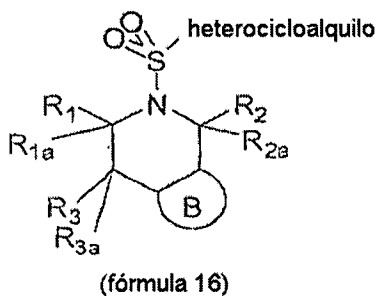
15 donde cada R' y R'' es independientemente H o alquilo C_1-C_6 ; y el anillo B es pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolilo, pirimidilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con un

20 grupo que es independientemente alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , halo, haloalquilo C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 o fenilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16, es decir, los compuestos de la fórmula 4 o la

25 fórmula 15, en donde:

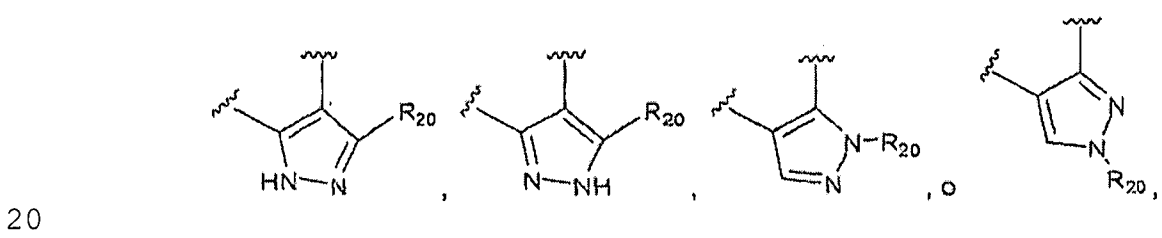
30



en donde el grupo heterocicloalquilo se sustituye
opcionalmente en una posición sustituible con halógeno,
alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo, haloalcoxi,
5 hidroxilo, CN, ariloxi, arilaliloxi , -SO₂-(alquilo C₁-C₆), -
NR'R'', alcanoilo C₁-C₆, piridilo, fenilo o -SO₂-NR'R'', en
donde cada R' y R'' es independientemente H o alquilo C₁-C₆.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de
la fórmula 16-1, es decir, compuestos de la fórmula 16, en
10 donde el anillo B es pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo,
triazolilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo,
isoxazolilo, pirimidilo o piridilo, cada uno de los cuales
está insustituído.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de
15 la fórmula 16-2, es decir, compuestos de la fórmula 16, en
donde el anillo B tiene la fórmula:



en donde R₂₀ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino,
alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo,
CF₃ o fenilo.

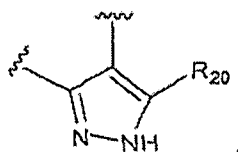
En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de
25 la fórmula 16-3, es decir, compuestos de la fórmula 16, en
donde el anillo B tiene la fórmula:



en donde R₂₀ es H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino,

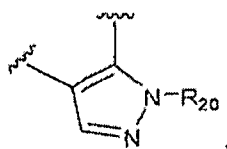
alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, halo, CF₃ o fenilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-4, es decir, compuestos de la fórmula 16, en
5 donde el anillo B tiene la fórmula:



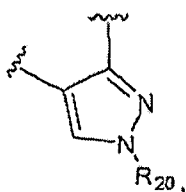
10 en donde R₂₀ es H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, halo, CF₃ o fenilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-5, es decir, compuestos de la fórmula 16, en
15 donde el anillo B tiene la fórmula:



20 en donde R₂₀ es H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, halo, CF₃ o fenilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-6, es decir, compuestos de la fórmula 16, en
25 donde el anillo B tiene la fórmula:

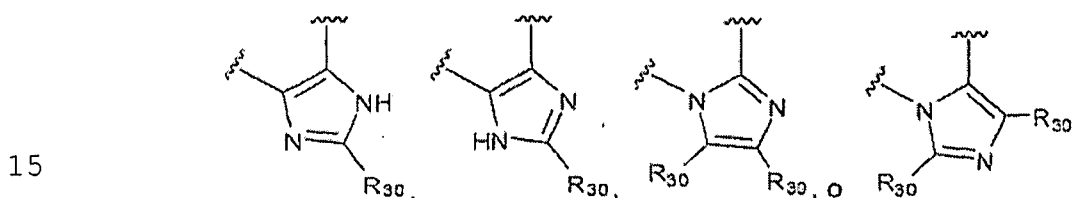


30 en donde R₂₀ es H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino,

alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, halo, CF₃ o fenilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-6a, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16-3, 16-4, 16-5 ó 16-6, en donde R₂₀ es H, o alquilo C₁-C₆. En otra modalidad, R₂₀ es fenilo. En aún otra modalidad, cuando el grupo R₂₀ se enlaza a un carbono, R₂₀ es alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, halo, CF₃ o fenilo. En aún otra modalidad, R₂₀ es H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-7, es decir, compuestos de la fórmula 16, en donde el anillo B tiene la fórmula:



en donde R₃₀ es H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, halo, CF₃ o fenilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-8, es decir, compuestos de la fórmula 16, en donde el anillo B tiene la fórmula:



En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-9, es decir, compuestos de la fórmula 16, en donde el anillo B tiene la fórmula:



En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-10, es decir, compuestos de la fórmula 16, en donde el anillo B tiene la fórmula:



En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-11, es decir, compuestos de la fórmula 16, en donde el anillo B tiene la fórmula:

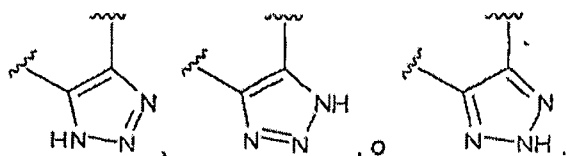


En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-11a, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16-8, 16-9 ó 16-10, en donde R₃₀ es H, o alquilo C₁-C₆. En otra modalidad, R₃₀ es fenilo. En aún otra modalidad, cuando el grupo R₃₀ se enlaza a un carbono, R₃₀ es alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, halo, CF₃, o fenilo. En aún otra modalidad, R₃₀ es H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-11b, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16-8, 16-9 ó 16-10, en donde R₃₀ es amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄.

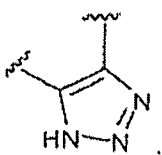
En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-12, es decir, compuestos de la fórmula 16, en

donde el anillo B tiene la fórmula:



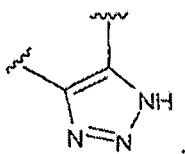
5

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-13, es decir, compuestos de la fórmula 16, en donde el anillo B tiene la fórmula:



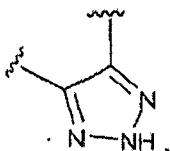
10

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-14, es decir, compuestos de la fórmula 16, en donde el anillo B tiene la fórmula:



15

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 16-15, es decir, compuestos de la fórmula 16, en donde el anillo B tiene la fórmula:



20

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17, es decir, compuestos de la fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16- 11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_1 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilalquilo C_3-C_6 , fenilo, bifenilo, alquilo (tales como bencilo o fenetilo), alquilo o naftiloxialquilo C_1-C_6 , en donde cada

25

30

grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo, 5 piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17a, es decir, compuestos de la fórmula 17, en 10 donde R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , en donde el grupo alqueno se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos; alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 , fenilo, naftilo, fenilalquilo C_1-C_6 , naftilalquilo C_1-C_6 , en donde cada grupo 15 arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcanilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, 20 piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17b, es decir, compuestos de la fórmula 17, en donde R_2 es hidrógeno, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, 25 pirazolilo, piridiloxialquilo C_1-C_6 , pirimidiloxialquilo C_1-C_6 , tieniloxialquilo C_1-C_6 , pirroliloxialquilo C_1-C_6 o tiazoliloxialquilo C_1-C_6 o alquilo $C_0-C_6-OC(O)-$ heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 30 S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o

imidazolidinilo, en donde cada grupo heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcanoilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17c, es decir, compuestos de la fórmula 17, en donde R₂ es hidrógeno, -CO₂R'', CONR'R'', haloalquilo C₁-C₆, en donde el grupo haloalquilo se sustituye opcionalmente con alcoxi C₁-C₄; haloalcoxialquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₆, alcanoilo C₂-C₆, feniloxialquilo C₁-C₆, naftiloxialquilo C₁-C₆, alquilo C₀-C₆-OC(O)NR'R'', alquilo C₀-C₆-NR'R'', en donde cada grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcanoilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR', fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C₁-C₆.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17d, es decir, compuestos de la fórmula 17, en donde R₂ es hidrógeno o alquilo C₀-C₆-OC(O)-heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o imidazolidinilo, en donde el grupo heterocicloalquilo se

sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcanilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$,
5 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-1, es decir, compuestos de la fórmulas 16, 16-
10 1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_1 es piridilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, piridiloxialquilo C_1-C_6 ,
15 benzofuraniloxialquilo C_1-C_6 , benzotieniloxialquilo C_1-C_6 , quinoliniloxialquilo C_1-C_6 , isoquinoliniloxialquilo C_1-C_6 , quinoxaliniloxialquilo C_1-C_6 , quinazoliniloxialquilo C_1-C_6 , alquilo $C_1-C_6-OC(O)NR'R''$, alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -piperidinilo, alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -pirrolidinilo o alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -
20 morfolinilo, en donde cada grupo heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo,
25 piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-1a, es decir, compuestos de la fórmula 17-1,
30 en donde R_2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo

C₂-C₆, en donde el grupo alquenoilo se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos; alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, fenilo, naftilo, fenilalquilo-C₁-C₆, naftilalquilo C₁-C₆, en donde cada grupo
 5 arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcanilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₄, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR¹, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-
 10 metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-1b, es decir, compuestos de la fórmula 17-1, en donde R₂ es hidrógeno, piridilo, tiazolilo, pirimidilo, pirazolilo, piridiloxialquilo C₁-C₆, pirimidiloxialquilo C₁-C₆, tieniloxialquilo C₁-C₆, pirroliloxialquilo C₁-C₆ o
 15 tiazoliloxialquilo C₁-C₆ o alquilo C₀-C₆-OC(O)-heterocicloalquilo, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o
 20 imidazolidinilo, en donde cada grupo heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcanilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -C(O)NR'R'', -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -C(O)OR',
 25 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-1c, es decir, compuestos de la fórmula 17-1,

en donde R_2 es hidrógeno, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $\text{CONR}'\text{R}''$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en donde el grupo haloalquilo se sustituye opcionalmente con alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$; haloalcoxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcanilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, feniloxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, naftiloxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,
5 alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-OC(O)NR}'\text{R}''$, alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-NR}'\text{R}''$, en donde cada grupo arilo se sustituye opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son independientemente halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcanilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{C(O)NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, hidroxilo, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-$, $-\text{C(O)OR}'$,
10 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-1d, es decir, compuestos de la fórmula 17-1, en donde R_2 es hidrógeno, o alquilo $\text{C}_0\text{-C}_6\text{-OC(O)-heterocicloalquilo}$, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o
20 imidazolidinilo, en donde el grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcanilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{C(O)NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{R}''$, hidroxilo, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-$, $-\text{C(O)OR}'$,
25 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-2, es decir, compuestos de la fórmula 17-1, 17-1a, 17-1b, 17-1c ó 17-1d, en donde R_1 es piridilo,
30

tiazolilo, imidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, o quinazolinilo, en donde cada grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente
5 halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos
10 H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-3, es decir, compuestos de la fórmula 17-1, 17-1a, 17-1b, 17-1c ó 17-1d, en donde R_1 es piridiloxialquilo C_1-C_6 , benzofuraniloxialquilo C_1-C_6 , benzotieniloxialquilo C_1-C_6 , quinoliniloxialquilo C_1-C_6 , isoquinoliniloxialquilo C_1-C_6 , quinoxaliniloxialquilo C_1-C_6 o quinazoliniloxialquilo C_1-C_6 ; en donde cada grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos
20 H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-4, es decir, compuestos de la fórmula 17-1, 17-1a, 17-1b, 17-1c ó 17-1d, en donde R_1 es alquilo C_0-C_6 - $OC(O)NR'R''$, alquilo $-C_0-C_6-NR'R''$, alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -piperidinilo, alquilo- $C_1-C_6-OC(O)$ -pirrolidinilo o alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -morfolinilo, en donde cada grupo heterocicloalquilo
30

se sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R''$, fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-5, es decir, compuestos de la fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_1 es $-CO_2R^1$, $-CONR'R''$, haloalquilo C_1-C_4 , o hidroxialquilo C_1-C_4 ; y R_{1a} y R_{2a} son ambo H. En una modalidad, R_1 es como se definió anteriormente y R_2 es H. En otra modalidad, R_1 es como se definió anteriormente y R_2 es metilo, etilo o ciclopropilo. En aún otra modalidad, R_1 es como se definió anteriormente y R_2 es hidroxialquilo C_1-C_4 . En una modalidad adicional, R_1 y R_2 son independientemente $-CO_2$ -alquilo C_1-C_4 . En otra modalidad, R_1 y R_2 son independientemente hidroxialquilo C_1-C_2 . En aún otra modalidad, R_1 es hidroxialquilo C_1-C_2 y R_2 es metilo o etilo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-6, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11 b, 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15, en donde R_1 es H o alcoxi C_1-C_6 , R_2 es H o alcoxi C_1-C_6 , y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. En una modalidad, R_1 es alcoxi C_1-C_6 y R_2 es H o alcoxi C_1-C_6 . En otra modalidad R_1 y R_2 son independientemente alcoxi C_1-C_6 . En aún otra modalidad R_1 y R_2 son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-7, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 5 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_1 y R_2 son ambos alquenilo C_2-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos (tales como F o Cl), y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos. En una modalidad adicional, R_1 y R_2 son ambos alquenilo C_2 sustituido con dos halógenos 10 (tal como F). R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-8, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 15 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_1 y R_2 son ambos haloalquilo C_1-C_2 y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí. En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos y son $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, CF_3 o $-CF_2CH_3$.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de 20 la fórmula 17-9, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_1 y R_2 son bencilo o fenetilo y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o 25 trans entre sí. En una modalidad, R_1 y R_2 son ambos bencilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-10, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 30 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_1 y R_2 son ambos H o

alquilo C_1-C_4 y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí. En una modalidad, R_1 y R_2 son ambos metilo. En otra modalidad, R_1 y R_2 son ambos isopropilo. En aún otra modalidad, uno o R_1 y R_2 es metilo mientras que el otro es
5 isopropilo. En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son etilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-11, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b,
10 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_1 es H, alquilo C_1-C_4 , bencilo, fenetilo o fenilo, en donde las porciones fenilo de R_1 se sustituyen opcionalmente con 1, 2 ó 3 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 y R_2 es H o alquilo C_1-C_4 , y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden
15 ser cis o trans entre sí.

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-12, es decir, compuestos de la fórmula 17-11 en donde, R_2 es H y R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso), o R_1 es H y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En una
20 modalidad, sólo uno de R_1 y R_2 es isopropilo. En otra modalidad, sólo uno de R_1 y R_2 es etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-13, es decir, compuestos de la fórmula 17-11 en donde, R_2 es H y R_1 es fenilo sustituido con uno o dos
25 halógenos (tales como F o Cl), o R_1 es H y R_2 es fenilo sustituido con uno o dos halógenos (tales como F o Cl).

En un aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-14, es decir, compuestos de la fórmula 17-11 en donde, R_2 es H y R_1 es bencilo sustituido con uno o dos grupos
30 que son independientemente halógeno (tales como F o Cl),

metilo, etilo, metoxi o etoxi.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-15, es decir, compuestos de la fórmula 17-11 en donde, R_2 es metilo o etilo, y R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, R_1 y R_2 son ambos etilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-16, es decir, compuestos de la fórmula 17-11 en donde, R_2 es metilo o etilo, y R_1 es fenilo sustituido con uno o dos halógenos (tales como F o Cl).

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-17, es decir, compuestos de la fórmula 17-11 en donde, R_2 es metilo o etilo, y R_1 es bencilo sustituido con uno o dos grupos que son independientemente halógeno (tales como F o Cl), metilo, etilo, metoxi o etoxi.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-18, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_1 y R_2 son independientemente H o CO_2 -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí. En una modalidad, R_1 es $-\text{CO}_2$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ y R_2 es H. En otra modalidad, R_1 es $-\text{CO}_2\text{-Et}$ y R_2 es H. En aún otra modalidad, R_1 es H y R_2 es $-\text{CO}_2$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$. En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son ambos $-\text{CO}_2\text{-Et}$.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-19, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_1 y R_3 forman un enlace

doble y R_{1a} y R_{3a} son ambos H. En una modalidad, R_2 es H. En otra modalidad, R_2 es $-\text{CO}_2$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. En aún otra modalidad, R_2 es $-\text{CO}_2$ -Et. En aún otra modalidad, R_2 es metilo o etilo. En aún otra modalidad adicional, R_2 es tiazolilo, 5 piridilo o pirimidilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-20, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 10 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_1 es piridilo, pirimidilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o tienilo, R_2 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, y R_{1a} y R_{2a} son ambos H. R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona 15 compuestos de la fórmula 17-21, es decir, compuestos de la fórmula 17-20 en donde, R_1 es piridilo y R_2 es H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-22, es decir, compuestos de la fórmula 17-20 en donde, R_1 es piridilo y R_2 es metilo o etilo.

20 En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-23, es decir, compuestos de la fórmula 17-20 en donde, R_1 es piridilo y R_2 es cicloalquilo C_3 , C_5 ó C_6 . En otra modalidad, R_2 es cicloalquilo C_3 .

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos 25 de la fórmula 17-24, es decir, compuestos de la fórmula 17-20 en donde, R_1 es pirimidilo y R_2 es H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-25, es decir, compuestos de la fórmula 17-20 en donde, R_1 es pirimidilo y R_2 es metilo o etilo.

30 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos

de la fórmula 17-26, es decir, compuestos de la fórmula 17-20 en donde, R_1 es pirimidilo y R_2 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 .

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-27, es decir, compuestos de la fórmula 17-20
5 en donde, R_1 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 y R_2 es H.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-28, es decir, compuestos de la fórmula 17-20 en donde, R_1 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 y R_2 es metilo o etilo.

10 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-29, es decir, compuestos de la fórmula 17-20 en donde, R_1 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 y R_2 es C_3 , C_5 o cicloalquilo C_5 . En una modalidad uno de R_1 y R_2 es cicloalquilo C_3 . En otra modalidad, R_1 y R_2 son cicloalquilo
15 C_3 .

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-30, es decir, compuestos de la fórmula 17-20 en donde, R_1 es tienilo y R_2 es H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
20 de la fórmula 17-31, es decir, compuestos de la fórmula 17-20 en donde, R_1 es tienilo y R_2 es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-32, es decir, compuestos de la fórmula 17-20 en donde, R_1 es tienilo y R_2 es cicloalquilo C_3 , C_5 o C_6 . En
25 una modalidad, R_2 es cicloalquilo C_3 .

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-33, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-
30 11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_2 es

piridilo, pirimidilo, $-\text{CO}_2$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-OC(O)NR'R''}$, bencimidazolilo, tiazolilo o
imidazolilo, y R_1 es H, metilo o etilo; en donde R' y R'' son
independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. Cuando R_1 es metilo o
5 etilo, R_1 y R_2 pueden ser cis o trans entre sí.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
de la fórmula 17-34, es decir, compuestos de la fórmula 17-33
en donde, R_2 es piridilo, pirimidilo, tiazolilo,
bencimidazolilo, o imidazolilo. En una modalidad, R_2 es
10 tiazolilo y R_1 es H. En otra modalidad, R_2 es tiazolilo y R_1
es metilo o etilo. En aún otra modalidad, R_2 es piridilo y R_1
es H. En otra modalidad, R_2 es piridilo y R_1 es metilo o
etilo. En aún otra modalidad, R_2 es pirimidilo y R_1 es H. En
otra modalidad, R_2 es pirimidilo y R_1 es metilo o etilo.

15 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
de la fórmula 17-35, es decir, compuestos de la fórmula 17-33
en donde, R_2 es $-\text{CO}_2\text{-Me}$ o $-\text{CO}_2\text{-Et}$.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
de la fórmula 17-36, es decir, compuestos de la fórmula 17-33
20 en donde, R_2 es metilo, etilo o propilo (ya sea n o iso).

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
de la fórmula 17-37, es decir, compuestos de la fórmula 17-33
en donde, R_2 es $-\text{CH}_2\text{-OC(O)NR'R''}$, en donde R' y R'' son
independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$. En una modalidad, R_1 es
25 H. En otra modalidad, R_1 es etilo.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona
compuestos de la fórmula 17-38, es decir, compuestos de
acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3,
16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-
30 11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_2 y R_{2a} se

combinan para formar oxo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-39, es decir, compuestos de la fórmula 17-38 en donde, R_1 es H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , o
5 alquilo- $C_1-C_4-OC(O)NR'R''$, en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C_1-C_4 y R_{1a} es H.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-40, es decir, compuestos de la fórmula 17-38 en donde, R_1 es H, metilo o etilo. En una modalidad, R_1 es H.
10 En otra modalidad, R_1 es metilo o etilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-41, es decir, los compuestos de la fórmula 17-38 en donde, R_1 es cicloalquilo C_3 , C_5 , o C_6 . En una modalidad, R_1 es cicloalquilo C_3 . En otra modalidad, R_1 es
15 cicloalquilo C_5 o C_6 .

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-42, es decir, compuestos de la fórmula 17-38 en donde, R_1 es alquilo- $C_1-C_2-OC(O)NR'R''$, en donde R' y R'' son independientemente H, metilo o etilo.

20 En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-43, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_3 es
25 $NR'R''$, OH, halógeno, R_{3a} es H o halógeno; o R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo, $=N-OH$ o $=N-O$ -alquilo C_1-C_4 . R_1 es H, piridilo, pirimidilo, alquilo C_1-C_4 ; R_2 es H, alquilo C_1-C_4 , pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

30 En otro aspecto adicional, la invención proporciona

compuestos de la fórmula 17-44, es decir, compuestos de la fórmula 17-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; y R_1 y R_2 son independientemente metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son cis, entre sí. En
5 otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son trans, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo o etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o
10 propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí.

15 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-45, es decir, compuestos de la fórmula 17-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; y R_1 es H, metilo, etilo o propilo (n o iso); y R_2 es H, pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo. En una modalidad, R_1 es H
20 y R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_1 es H y R_2 es tiazolilo, o imidazolilo. En una modalidad, R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso) y R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso) y R_2 es tiazolilo, o imidazolilo.

25 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-46, es decir, compuestos de la fórmula 17-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; y R_1 es piridilo o pirimidilo; y R_2 es H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona
30 compuestos de la fórmula 17-47, es decir, compuestos de la

fórmula 17-43 en donde, R_3 es $NR'R''$; R_{3a} es H; R_1 es piridilo, o pirimidilo; y R_2 es pirimidilo, piridilo, tiazolilo, o imidazolilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-48, es decir, compuestos de la fórmula 17-43 en donde R_1 es H y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_2 es metilo. En aún otra modalidad R_2 es etilo. En otra modalidad R_2 es propilo (n o iso).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-49, es decir, compuestos de la fórmula 17-43 en donde R_2 es H y R_1 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo. En aún otra modalidad R_1 es etilo. En otra modalidad R_1 es propilo (n o iso).

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-50, es decir, compuestos de la fórmula 17-43 en donde, R_3 es halógeno; R_{3a} es H o halógeno; y R_1 y R_2 son independientemente metilo, etilo o propilo (n o iso). En una modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son cis, entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son trans, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo o etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En aún otra modalidad R_3 y R_{3a} son los mismos. Cuando R_3 y R_{3a} son los mismos, pueden ser ambos F.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-51, es decir, compuestos de la fórmula 17-43 en donde, R_3 es OH; R_{3a} es H; y R_1 y R_2 son independientemente metilo, etilo o propilo (n o iso). En una
5 modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son cis, entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son trans, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo o etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso). En otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre
10 sí. En aún otra modalidad R_1 es metilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son trans, entre sí. En otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son cis, entre sí. En aún otra modalidad R_1 es etilo y R_2 es metilo, etilo o propilo (n o iso), y R_1 y R_2 son
15 trans, entre sí.

En aún otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-52, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-
20 11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo, =N-OH, o =N-O-alquilo C_1-C_4 ; R_1 es H, piridilo, pirimidilo, alquilo C_1-C_4 (metilo, etilo), o cicloalquilo C_3-C_6 ; R_2 es H, alquilo C_1-C_4 (metilo, etilo, isopropilo), pirimidilo, piridilo, tiazolilo o imidazolilo; y
25 R_{1a} y R_{2a} son ambos H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-53, es decir, compuestos de la fórmula 17-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo; y R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 , piridilo o pirimidilo.

30 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos

de la fórmula 17-54, es decir, compuestos de la fórmula 17-53 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo. En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son cis entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es H. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H.

10 En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-55, es decir, compuestos de la fórmula 17-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar oxo; y R_1 es H o alquilo C_1-C_4 (tales como metilo, etilo o isopropilo).

15 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-56, es decir, compuestos de la fórmula 17-55 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo. En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 ,
20 entonces R_1 y R_2 son cis entre sí.

En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son metilo o etilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona
25 compuestos de la fórmula 17-57, es decir, compuestos de la fórmula 17-52 en donde, R_1 y R_2 son ambos H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-58, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 17-53 ó 17-55 en
30 donde, R_2 es pirimidilo, piridilo, tiazolilo, o imidazolilo.

En una modalidad, R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_2 es tiazolilo, o imidazolilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-59, es decir, compuestos de la fórmula 17-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar $=N-OH$; y R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 , piridilo o pirimidilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-60, es decir, compuestos de la fórmula 17-59 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo. En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, R_1 y R_2 son cis entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es H. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-61, es decir, compuestos de la fórmula 17-52 en donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar $=N-OH$; y R_1 es H o alquilo C_1-C_4 (tal como metilo, etilo o isopropilo).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de

la fórmula 17-62, es decir, compuestos de la fórmula 17-61 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es metilo. En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra modalidad, R_2 es isopropilo. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 ,
5 entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En otra modalidad, R_1 y R_2 son los mismos, y son metilo o etilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona
10 compuestos de la fórmula 17-63, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 17-59 ó 17-61 en donde, R_2 es pirimidilo, piridilo, tiazolilo, o imidazolilo. En una modalidad, R_2 es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R_2 es tiazolilo, o imidazolilo. En aún otra
15 modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R_1 no es H, entonces R_1 y R_2 son trans entre sí. En aún otra modalidad, R_1 es pirimidilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En aún otra modalidad adicional, R_1 es piridilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad
20 adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R_1 es ciclopropilo y R_2 es pirimidilo o piridilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-64, es decir, compuestos de la fórmula 17-52 en
25 donde, R_3 y R_{3a} se combinan para formar =N-O-alquilo C_1-C_4 ; y R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 , piridilo o pirimidilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-65, es decir, compuestos de la fórmula 17-64 en donde, R_2 es H, alquilo C_1-C_4 . En una modalidad, R_2 es
30 metilo. En otra modalidad, R_2 es etilo, en aún otra

modalidad, R₂ es isopropilo. En aún otra modalidad, R₁ y R₂ son cis entre sí. En otra modalidad, R₁ y R₂ son trans entre sí. En aún otra modalidad, R₁ es pirimidilo y R₂ es H. En aún otra modalidad adicional, R₁ es piridilo y R₂ es H. En una
5 modalidad adicional, R₁ es ciclopropilo y R₂ es H. En una modalidad adicional, R₁ es ciclopropilo y R₂ es H.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-66, es decir, compuestos de la fórmula 17-52 en donde, R₃ y R_{3a} se combinan para formar =N-O-
10 alquilo C₁-C₄; y R₁ es H o alquilo C₁-C₄ (tal como metilo, etilo o isopropilo).

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-67, es decir, compuestos de la fórmula 17-66 en donde, R₂ es H, alquilo C₁-C₄. En una modalidad, R₂ es metilo.
15 En otra modalidad, R₂ es etilo, en aún otra modalidad, R₂ es isopropilo. En aún otra modalidad, cuando R₁ es alquilo C₁-C₄, entonces R₁ y R₂ son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R₁ es alquilo C₁-C₄, entonces R₁ y R₂ son trans entre sí. En otra modalidad, R₁ y R₂ son los mismos, y son metilo o
20 etilo.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-68, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 17-64 ó 17-66 en donde, R₂ es pirimidilo, piridilo, tiazolilo, o imidazolilo.
25 En una modalidad, R₂ es pirimidilo o piridilo. En otra modalidad, R₂ es tiazolilo, o imidazolilo. En aún otra modalidad, cuando R₁ no es H, entonces R₁ y R₂ son cis entre sí. En aún otra modalidad, cuando R₁ no es H, entonces R₁ y R₂ son trans entre sí. En aún otra modalidad, R₁ es pirimidilo y
30 R₂ es pirimidilo o piridilo. En aún otra modalidad adicional,

R₁ es piridilo y R₂ es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R₁ es ciclopropilo y R₂ es pirimidilo o piridilo. En una modalidad adicional, R₁ es ciclopropilo y R₂ es pirimidilo o piridilo.

5 En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-69, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16⁴, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11 b, 16-12, 16-13, 16-14 ó 16-15 en donde R₁ es
10 piridilo, pirimidilo, -CO₂-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alquilo -C₁-C₄-OC(O)NR'R'', bencimidazolilo, tiazolilo o imidazolilo y R₂ es H, metilo, o etilo; en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C₁-C₄. Cuando R₂ es metilo o etilo, R₁ y R₂ pueden ser cis o trans entre sí.

15 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-70, es decir, compuestos de la fórmula 17-69 en donde, R₁ es piridilo, pirimidilo, tiazolilo, bencimidazolilo o imidazolilo.

20 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-71, es decir, compuestos de la fórmula 17-69 en donde, R₁ es -CO₂-Me o -CO₂-Et.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-72, es decir, compuestos de la fórmula 17-69 en donde, R₁ es metilo, etilo o propilo (ya sea n o iso).

25 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-73, es decir, compuestos de la fórmula 17-69 en donde, R₁ es -CH₂-OC(O)NR'R'', en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C₁-C₂. En una modalidad, R₂ es H. En otra modalidad, R₂ es etilo.

30 En un aspecto adicional, la invención proporciona

compuestos de la fórmula 17-74, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16, 16-1, 16-2, 16-3, 16-4, 16-5, 16-6, 16-6a, 16-7, 16-8, 16-9, 16-10, 16-11, 16-11a, 16-11b, 16-12, 16-13, 16-14, o 16-15 en donde R_1 es
5 alquilo- $C_1-C_4-OC(O)NR'R''$; R_2 es H o alquilo $C_1-C_4-OC(O)NR'R''$; y R_{1a} , R_2 , R_3 y R_{3a} son ambos H; en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C_1-C_3 . En una modalidad, R_1 y R_2 son ambos $-CH_2-OC(O)NR'R''$. En aún otra modalidad, R' y R'' son ambos H, metilo o etilo. En aún otra modalidad, por lo
10 menos uno de R' y R'' es isopropilo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-75, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16 hasta y que incluye 16-15, o cualquiera de las fórmulas 17, hasta y que incluye 17-74, en
15 donde el grupo heterocicloalquilo es morfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi, arilalquiloxi, $-SO_2-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-NR'R''$, alcanilo C_1-C_6 ,
20 piridilo, fenilo o $-SO_2-NR'R''$, en donde cada R' y R'' es independientemente H o alquilo C_1-C_6 .

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-75a, es decir, compuestos de la fórmula 17-75 en donde el grupo morfolinilo no se enlaza al azufre del
25 grupo SO_2 por vía del nitrógeno del anillo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-75b, es decir, compuestos de la fórmula 17-75 en donde el grupo morfolinilo se enlaza al azufre del grupo SO_2 por medio del nitrógeno del anillo.

30 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos

de la fórmula 17-76, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16 hasta y que incluye 16-15, o cualquiera de las fórmulas 17, hasta y que incluye 17-74, en donde el grupo heterocicloalquilo es tiomorfolinilo
5 opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi, arilalquiloxi- SO_2 -(alquilo C_1-C_6), $-NR'R''$, alcanilo C_1-C_6 , piridilo, fenilo o $-SO_2-NR'R''$, en donde cada R' y R'' es
10 independientemente H o alquilo C_1-C_6 .

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-76a, es decir, compuestos de la fórmula 17-76 en donde el grupo tiomorfolinilo no se enlaza al azufre del grupo SO_2 por medio del nitrógeno del anillo.

15 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-76b, es decir, compuestos de la fórmula 17-76 en donde el grupo tiomorfolinilo se enlaza al azufre del grupo SO_2 por medio del nitrógeno del anillo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
20 de la fórmula 17-77, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16 hasta y que incluye 16-15, o cualquiera de las fórmulas 17, hasta y que incluye 17-74, en donde el grupo heterocicloalquilo es S,S-dióxido de tiomorfolinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos
25 que son independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi, arilalquiloxi, $-SO_2$ -(alquilo C_1-C_6), $-NR'R''$, alcanilo C_1-C_6 , piridilo, fenilo o $-SO_2-NR'R''$, en donde cada R' y R'' es independientemente H o alquilo C_1-C_6 .

30 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos

de la fórmula 17-77a, es decir, compuestos de la fórmula 17-77 en donde el grupo tiomorfolinilo no se enlaza al azufre del grupo SO₂ por vía del nitrógeno del anillo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
5 de la fórmula 17-77b, es decir, compuestos de la fórmula 17-77 en donde el grupo tiomorfolinilo se enlaza al azufre del grupo SO₂ por medio del nitrógeno del anillo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-78, es decir, compuestos de acuerdo con
10 cualquiera de las fórmulas 16 hasta y que incluye 16-15, o cualquiera de las fórmulas 17, hasta y que incluye 17-74, en donde el grupo heterocicloalquilo es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,
15 haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi, arilalquiloxi, -SO₂-(alquilo C₁-C₆), -NR'R'', alcanoilo C₁-C₆, piridilo, fenilo o -SO₂-NR'R'', en donde cada R' y R'' es independientemente H o alquilo C₁-C₆.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
20 de la fórmula 17-78a, es decir, compuestos de la fórmula 17-78 en donde el grupo tiomorfolinilo no se enlaza al azufre del grupo SO₂ por medio del nitrógeno del anillo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-78b, es decir, compuestos de la fórmula 17-
25 78 en donde el grupo tiomorfolinilo se enlaza al azufre del grupo SO₂ por medio del nitrógeno del anillo.

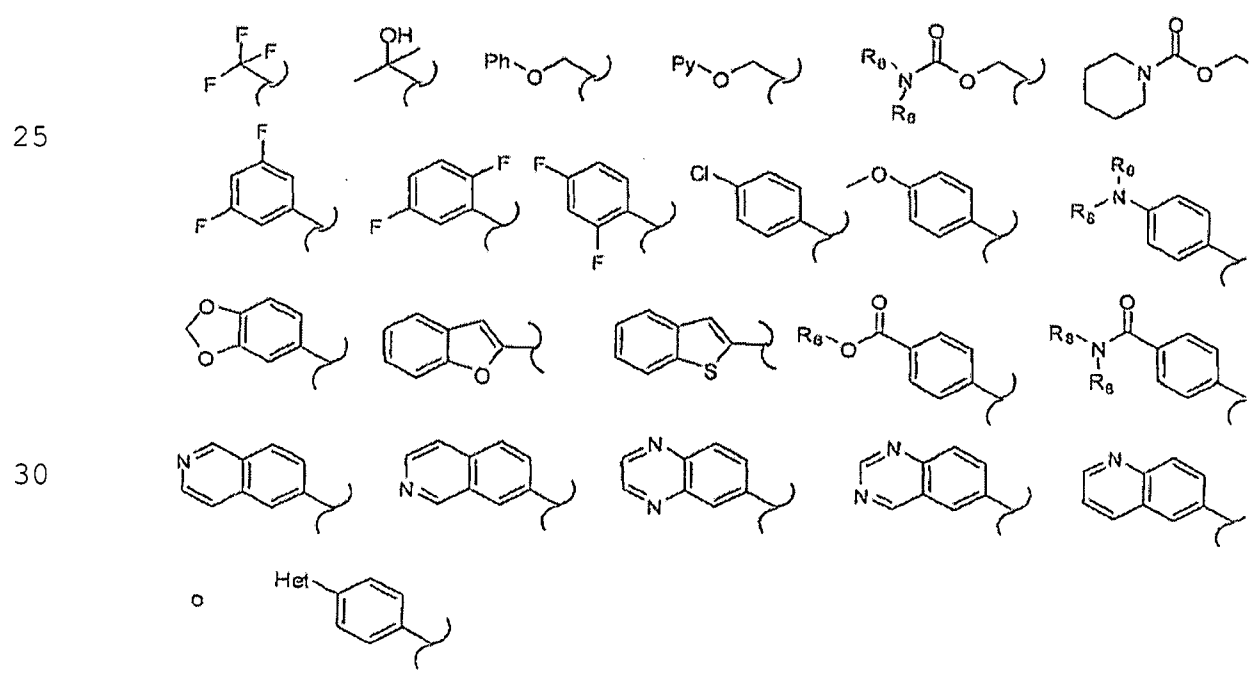
En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 17-79, es decir, compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas 16 hasta y que incluye 16-15, o
30 cualquiera de las fórmulas 17, hasta y que incluye 17-74, en

donde el grupo heterocicloalquilo es piperazinilo
 opcionalmente sustituido con uno o más grupos que son
 independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,
 haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, ariloxi,
 5 arilalquiloxi, -SO₂-(alquilo C₁-C₆), -NR'R'', alcanoilo C₁-C₆,
 piridilo, fenilo, o -SO₂-NR'R'', en donde cada R' y R'' es
 independientemente H o alquilo C₁-C₆.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
 de la fórmula 17-79a, es decir, compuestos de la fórmula 17-
 10 79 en donde el grupo tiomorfolinilo no se enlaza al azufre
 del grupo SO₂ por medio del nitrógeno del anillo.

En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos
 de la fórmula 17-79b, es decir, compuestos de la fórmula 17-
 79 en donde el grupo tiomorfolinilo se enlaza al azufre del
 15 grupo SO₂ por medio del nitrógeno del anillo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de
 la fórmula 18, es decir, compuestos de la fórmulas 1 ó 2, en
 donde R₁ es fenilo, bencilo, piridazinilo, pirazinilo,
 pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metilpirazolilo, N-
 20 bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo, -
 CO₂R', -CONR'R'', metilo, etilo, i-propilo, i-butilo, s-
 butilo,



en donde Het en cada ocurrencia es independientemente
5 piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-
metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo
o imidazolilo;

Ph es fenilo;

Py es piridilo;

10 el anillo B es pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo,
triazolilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo,
isoxazolilo, pirimidilo o piridilo, cada uno de los cuales se
sustituye opcionalmente en una posición sustituible con un
grupo que es independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,
15 amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆,
halo, haloalquilo C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂ o fenilo;

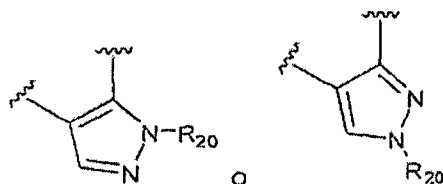
R₈ = H o alquilo C₁-C₆ (tal como metilo);

R₂ = metilo, etilo, isopropilo, vinilo o alilo; y

R' = H o metilo.

20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de
la fórmula 18-1, es decir, compuestos de la fórmula 18 en
donde el anillo B tiene la fórmula:

25

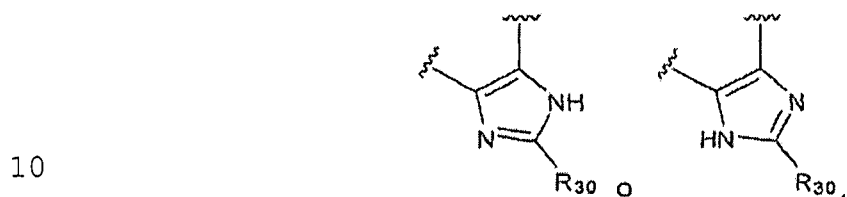


en donde R₂₀ es H, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino,
alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, halo,
CF₃ o fenilo.

30 En aún otro aspecto, la invención proporciona compuestos

de la fórmula 18-2, es decir, compuestos de la fórmula 18-1 en donde R_{20} es H, o alquilo C_1-C_6 . En otra modalidad, R_{20} es fenilo. En aún otra modalidad, R_{20} es H. En aún otra modalidad, R_{20} es metilo o etilo.

5 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 18-3, es decir, compuestos de la fórmula 18 en donde el anillo B tiene la fórmula:



en donde R_{30} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 o fenilo.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 18-4, es decir, compuestos de la fórmula 18-3 en donde, R_{30} es H, o alquilo C_1-C_6 . En otra modalidad, R_{30} es fenilo. En aún otra modalidad, cuando el grupo R_{30} se enlaza a un carbono, R_{30} es alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo, CF_3 , o fenilo. En aún otra modalidad, R_{30} es H.

20 En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula 18-5, es decir, compuestos de la fórmula 18-4, en donde R_{30} es amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 .

En otro aspecto, a menos que se defina lo contrario, la invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas anteriores en donde R_3 y R_{3a} son H.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos seleccionados de:

5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-diciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

30 cis-(5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-

- 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metanol;
5- (4-clorofenilsulfonil) -6- (pirimidin-5-il) -5,6-dihidro-
1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H) -ona;
5- (4-clorofenilsulfonil) -4- (pirimidin-5-il) -5,6-dihidro-1H-
5 pirazolo[4,3-c]piridin- 7(4H) -ona;
5- (4-clorofenilsulfonil) -6-ciclopropil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H) -ona;
4- (pirimidin-5-il) -5- {4- (trifluorometil) fenilsulfonil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
10 6-metil-4- (pirimidin-5-il) -5- (4-
(trifluorometil) fenilsulfonil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridina;
4,6-dimetil-5- (4- (trifluorometil) fenilsulfonil) -5,6-
dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H) -ona;
15 (4- (pirimidin-5-il) -5- (4- (trifluorometil) fenilsulfonil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metanol;
5- (4-clorofenilsulfonil) -6-metil-4- (pirimidin-5-il) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5- (4-clorofenilsulfonil) -6-ciclopropil-4- (pirimidin-5-
20 il) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5- (4-fluorofenilsulfonil) -4,6-dimetil-5,6-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H) -ona;
4,6-dimetil-5- (piridin-2-ilsulfonil) -5,6-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H) -ona;
25 5- {4-clorofenilsulfonil) -4,6-bis(1,1-difluoroetil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5- (4-clorofenilsulfonil) -4,6-bis(difluorometil) -4,5,6,7-
tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
1,1' - (5- (4-clorofenilsulfonil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-
30 pirazolo[4,3-c]piridin-4,6-diil) dietanona;

- 5- (4-clorofenilsulfonil) -4,6-bis (2,2-difluorovinil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5- (4-clorofenilsulfonil) -4,6-bis (2,2-difluoroetil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5 5- (4-clorofenilsulfonil) -4,6-bis (fluorometil) -4,5,6,7-
tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5- (4-clorofenilsulfonil) -4,6-bis (difluoro (metoxi) metil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5- (4-clorofenilsulfonil) -4,6-
10 bis ((trifluorometoxi) metil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5- (4-clorofenilsulfonil) -4,6-bis (2,2,2-trifluoroetil) -
4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5- (4-clorofenilsulfonil) -4,6-diisopropil-4,5,6,7-
15 tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5' - (4-clorofenilsulfonil) -1',5',6',7' -
tetrahidrospiro[ciclopropan-1,4' -pirazolo[4,3-c]piridina];
- 6-metil-4- (pirimidin-5-il) -5- (4-
(trifluorometil) fenilsulfonil) -5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
20 c]piridin-7 (4H) -ona;
- 6-metil-4- (piridin-3-il) -5- (4-
(trifluorometil) fenilsulfonil) -5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
c]piridin-7 (4H) -ona;
- 6-metil-4- (piridin-4-il) -5- (4-
25 (trifluorometil) fenilsulfonil) -5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
c]piridin-7 (4H) -ona;
- 5- (4-clorofenilsulfonil) -4,6-dietil-5,6-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-7 (4H) -ona O-metil oxima;
- 5- (4-clorofenilsulfonil) -4,6-dietil-N,N-dimetil-4,5,6,7-
30 tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-amina;

5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-
1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-amina;

5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-
1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-ol;

5 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-7-fluoro-4,5,6,7-
tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-7,7-difluoro-
4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

6-metil-4-(tiazol-2-il)-5-(4-
10 (trifluorometil) fenilsulfonil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
c]piridin-7(4H)-ona;

4-(1H-imidazol-5-il)-6-metil-5-(4-
(trifluorometil) fenilsulfonil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
c]piridin-7(4H)-ona;

15 4-(1H-imidazol-2-il)-6-metil-5-(4-
(trifluorometil) fenilsulfonil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
c]piridin-7(4H)-ona;

5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-bis(trifluorometil)-
4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

20 5-(4-clorofenilsulfonil)-4-isopropil-5,6-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;

5-(clorofenilsulfonil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridina;

6-bencil-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
25 pirazolo[4,3-c]piridina;

5-(4-clorofenilsulfonil)-6-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-
1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-
tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

30 6-(4-clorofenil)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-

- tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5- (4-clorofenilsulfonil) -6- (3,5-difluorofenil) -4,5,6,7-
tetrahidro-1H-pirazolo[4,3- c]piridina;
4- (4-clorofenil) -5- (4-clorofenilsulfonil) -6-etil-
- 5 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
6- (4-clorofenil) -5- (4-clorofenilsulfonil) -3-
(trifluorometil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-
c]piridina;
6- (4-clorofenil) -5- (4-clorofenilsulfonil) -4-etil-
- 10 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5- (4-clorofenilsulfonil) -4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-
1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5- (4-clorofenilsulfonil) -6- (piridin-3-il) -4,5,6,7-
tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 15 5- (4-clorofenilsulfonil) -6- (piridin-4-il) -4,5,6,7-
tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5- (4-clorofenilsulfonil) -4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-
1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5- (4-clorofenilsulfonil) -6- (pirimidin-5-il) -4,5,6,7-
- 20 tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5- (cloro-bencensulfonil) -4-pirimidin-5-il-4,5,6,7-
tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5- (4-clorofenilsulfonil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-carboxilato de etilo;
- 25 5- (4-clorofenilsulfonil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de etilo;
5- (4-clorofenilsulfonil) -6-etil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H) -ona;
(5- (4-clorofenilsulfonil) -4,5,6,7-tetrahidro-1H-
- 30 pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metanol;

- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
- 5-{4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4,6-dicarboxilato de dietilo;
- 5 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-diil)dimetanol;
- dimetilcarbamato de (5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metilo;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
- 10 dimetilcarbamato de (5-(4-clorofenilsulfonil)-1-(dimetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metilo;
- 4,6-dietil-5-(piridin-2-ilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 15 4-(1H-benzoimidazol-2-il)-5-(4-cloro-bencensulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona oxima;
- 20 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo;
- 4,6-dietil-5-(4-fluorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- dimetilcarbamato de 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metilo;
- 25 dimetilcarbamato de 5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metilo;
- 2-(5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)tiazol;
- 30 2-(5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-

pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tiazol;

5- (4-clorofenilsulfonil) -4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metanol;

4,6-dietil-5- (piridin-2-ilsulfonil) -4,5,6,7-tetrahidro-
5 2H-pirazolo[4,3-c]piridina;

4,6-dietil-5- (piridin-2-ilsulfonil) -4,5,6,7-tetrahidro-
2H-pirazolo[4,3-c]piridina;

4,6-dimetil-5- (4- (trifluorometil) fenilsulfonil) -5,6-
dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H) -ona; y

10 estereoisómeros, tautómeros, mezcla de estereoisómeros y/o
tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los
mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para
el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende
15 administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un
compuesto o una sal de la fórmula I a un paciente en
necesidad de tal tratamiento.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para
el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende
20 administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un
compuesto o una sal de la fórmula Ia a un paciente en
necesidad de tal tratamiento.

En aún otro aspecto, la invención proporciona una
composición que comprende un compuesto o una sal de la
25 fórmula I y por lo menos un solvente farmacéuticamente
aceptable, adyuvante, excipiente, vehículo, aglomerante o
desintegrante.

En aún otro aspecto, la invención proporciona una
composición que comprende un compuesto o una sal de la
30 fórmula I y por lo menos un solvente farmacéuticamente

aceptable, adyuvante, excipiente, vehículo, aglomerante o desintegrante.

En aún otro aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto o una sal de la
5 fórmula Ia y por lo menos un solvente farmacéuticamente aceptable, adyuvante, excipiente, vehículo, aglomerante o desintegrante.

En aún otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que
10 comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la fórmula I a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

En aún otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que
15 comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de la fórmula Ia a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

En otro aspecto, los compuestos de la invención tienen una interacción mínima o de preferencia, no tienen
20 interacción con Notch.

Definiciones

Las siguientes definiciones y explicaciones son para los términos como se usan a través de este documento incluyendo
25 la especificación y las reivindicaciones.

Debería observarse que, como se usa en esta especificación y las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dictamine claramente lo
30 contrario. De esta manera, por ejemplo, la referencia a una

composición que contiene "un compuesto" incluye una mezcla de dos o más compuestos. También debería observarse que el término "o" en general se emplea en su sentido incluyendo "y/o" a menos que el contenido dictamine claramente lo contrario.

Cuando los sustituyentes múltiples se indican como enlazados a una estructura, se entenderá que los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes. De esta manera, por ejemplo, " R_m opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos R_q " indica que R_m se sustituye con 1, 2 ó 3 grupos R_q en donde los grupos R_q pueden ser lo mismos o diferentes. Se entenderá por los experimentados en la técnica con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes en los que tales grupos no se pretende que introduzcan ninguna sustitución o patrones de sustitución que son estéricamente imprácticos y/o sintéticamente no factibles.

APP, proteína precursora amiloidea, se define como cualquier polipéptido de APP, que incluye variantes de APP, mutaciones e isoformas, por ejemplo, como se describe en la patente U.S. No. 5,766,846. Un péptido beta amiloideo, beta, se define como cualquier péptido que resulta de la división mediada por la secretasa beta de APP, que incluye los péptidos de 39, 40, 41, 42 y 43 aminoácidos y que se extiende desde el sitio de división de la secretasa beta hasta los aminoácidos 39, 40, 41, 42 ó 43.

Farmacéuticamente aceptable se refiere a las propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista toxicológico y/o de seguridad.

Una cantidad terapéuticamente efectiva se define como una cantidad efectiva para reducir o disminuir por lo menos

un síntoma de la enfermedad que se trata o para reducir o retrasar el inicio de uno o más marcadores clínicos o síntomas de la enfermedad.

Por "alcanoilo" se entiende un radical de acilo Alq-
5 C(O)-, en donde Alq es un radical alquilo como se define en la presente. Ejemplos de alcanoilo incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, 2-metil-butirilo, 2,2-dimetilpropionilo, valerilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo y similares.

10 Por "alquilo" y "alquilo C₁-C₆" en la presente invención se entiende grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1-6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo,
15 3-hexilo y 3-metilpentilo. Se entiende que en los casos donde una cadena de alquilo de un sustituyente (por ejemplo, de un grupo alquilo, alcoxi o alquenoilo) es más corta o más larga de 6 carbonos, de esta manera se indicará en la segunda "C" como, por ejemplo, "C₁-C₁₀" indica un máximo de 10 carbonos.
20 El término también incluye los grupos alquilo sustituidos, y se refiere a un grupo alquilo en el que 1 o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo: acilo, aciloxi, alcoxi, amino (en donde el grupo amino puede ser una amina cíclica), arilo,
25 heteroarilo, heterociclilo, carboxilo, oxo, amido, ciano, cicloalquilo, cicloalquenoilo, halógeno, hidroxilo, nitro, sulfamoilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo y ácido sulfónico.

Por "alquilenos" se entiende un di-radical de grupo
30 alquilo, por lo que alquilo es como se definió anteriormente.

Por "alcoxi" y "alcoxi C₁-C₆" en la presente invención se entiende grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1-6 átomos de carbono, enlazados por lo menos a través de un átomo de oxígeno divalente, tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi y 3-metilpentoxi.

"Alquenilo" y "alquenilo C₂-C₆" significa radicales de hidrocarburo lineal y ramificado que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y de uno a tres enlaces dobles e incluye, por ejemplo, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo y similares. El término también incluye los grupos alquenilo sustituidos, y se refiere a un grupo alquenilo en el que 1 o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo: acilo, aciloxi, alcoxi, amino (en donde el grupo amino puede ser una amina cíclica), arilo, heteroarilo, heterociclilo, carboxilo, oxo, amido, ciano, cicloalquilo, cicloalquenilo, halógeno, hidroxilo, nitro, sulfamoilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo y ácido sulfónico, por ejemplo 1H-pirrol-2-ilmetileno.

"Alquinilo" y "alquinilo C₂-C₆" significa radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces triples e incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentin-2-ilo y similares. El término también incluye los grupos alquinilo sustituidos, y se refiere a un grupo alquinilo en el que 1 o más átomos de hidrógeno se reemplaza por un sustituyente seleccionado independientemente del grupo: acilo, aciloxi, alcoxi, amino (en donde el grupo amino puede ser una amina cíclica), arilo,

heteroarilo, heterociclilo, carboxilo, oxo, amido, ciano, cicloalquilo, cicloalquenilo, halógeno, hidroxilo, nitro, sulfamoilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo y ácido sulfónico. Por "arilo" se entiende un grupo carbocíclico aromático que tiene un anillo simple (por ejemplo, fenilo) o anillo múltiples condensados en los que por lo menos uno es aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo), que es opcionalmente mono-, di-, o trisustituido. Los grupos arilo preferidos de la presente invención son fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, fluorenilo, tetralinilo ó 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]cicloheptenilo. Los grupos arilo en la presente son insustituídos o sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos arilo pueden ser opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alquilamino, di(C₁-C₆)alquilamino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino(C₁-C₆)alquilo, mono(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo o di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo.

Por "arilalquilo" o "aralquilo" se entiende el grupo -alquilen-arilo, en donde alquilen y arilo se definen en la presente.

Por "ariloxi" se entiende el grupo -O-arilo en donde el término arilo es como se define en la presente.

Por "arilalquiloxi" o "arilalquiloxi" se entiende el grupo -O-C₁₋₄-alquilen-arilo en donde los términos arilo y alquilen son como se definen en la presente. Un ejemplo de arilalquiloxi es benciloxi (o -O-CH₂-fenilo).

By "cicloalquilo" se entiende radicales carbocíclicos

saturados que tienen tres a doce átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser un sistema monocíclico, policíclico fusionado, o un sistema de puente bi o policíclico, tales como adamantilo o biciclo[2.2.1] heptilo. Ejemplos de tales
5 radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo en la presente son insustituídos o sustituídos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por
10 ejemplo, tales grupos cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alquilamino, di(C₁-C₆)alquilamino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino(C₁-
15 C₆)alquilo, mono(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo o di-(C₁-C₆)-alquilamino-(C₁-C₆)alquilo.

Por el término "halógeno" o "halo" en la presente invención se entiende flúor, bromo, cloro y/o yodo.

Por "haloalquilo" se entiende un radical alquilo que
20 tiene el significado como de definió anteriormente en donde uno o más hidrógenos se reemplazan por un halógeno. Ejemplos de tales haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y similares.

25 Por "heteroarilo" se entiende por lo menos uno o más sistemas de anillos aromático de anillos de 5-, 6- ó 7 miembros que incluye sistemas de anillos fusionados de 9-11 átomos que contienen por lo menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.
30 Los grupos heteroarilo de la presente invención incluyen

piridilo, pirimidilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo,
 indolinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo,
 isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo,
 imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo,
 5 indolizininilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo,
 benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo,
 tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo,
 naftiridinilo, isocromanilo, cromanilo,
 tetrahydroisoquinolinilo, isoindolinilo,
 10 isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo,
 isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridilo,
 benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo,
 benzodioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo,
 imidazopiridilo, imidazotiazolilo, dihidrobencisoxazinilo,
 15 bencisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobencisotiazinilo,
 benzopirranilo, benzotiopirranilo, cromonilo, cromanonilo,
 piridil-N-óxido, tetrahydroquinolinilo, dihidroquinolinilo,
 dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo,
 dihidrocumarinilo, dihidroisocumarinilo, isoindolinonilo,
 20 benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, N-óxido de pirrolilo, N-
 óxido de pirimidilo, N-óxido de piridazinilo, N-óxido de
 pirazinilo, N-óxido de quinolinilo, N-óxido de indolilo, N-
 óxido de indolinilo, N-óxido de isoquinolilo, N-óxido de
 quinazolinilo, N-óxido de quinoxalinilo, N-óxido de
 25 ftalazinilo, N-óxido de imidazolilo, N-óxido de isoxazolilo,
 N-óxido de oxazolilo, N-óxido de tiazolilo, N-óxido de
 indolizininilo, N-óxido de indazolilo, N-óxido de
 benzotiazolilo, N-óxido de bencimidazolilo, N-óxido de
 pirrolilo, N-óxido de oxadiazolilo, N-óxido de tiadiazolilo,
 30 N-óxido de triazolilo, N-óxido de tetrazolilo, S-óxido de

benzotiopiraniilo, S,S-dióxido de benzotiopiraniilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo y pirrolilo. Los grupos heteroarilo más preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo y pirrolilo. Son aún más preferidos piridilo, pirimidilo, tienilo, pirrolilo y tiazolilo. Los grupos heteroarilo en la presente son insustituido o sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alquilamino, di(C₁-C₆)alquilamino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino-(C₁-C₆)alquilo, mono(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo o di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo.

Por "heterociclo", "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se entiende uno o más sistemas de anillo carbocíclico de anillos de 4-, 5-, 6- ó 7 miembros que incluye sistemas de anillos fusionados de 9-11 átomos que contienen por lo menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los heterociclos preferidos de la presente invención incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropiraniilo, piperidinilo,

tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, S,S-dióxido de homotiomorfolinilo, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazolilo, dihidropiridilo, dihidropirimidilo, dihidrofurilo, dihidropirranilo, S-óxido de tetrahidrotienilo, S,S-dióxido de tetrahidrotienilo y S-óxido de homotiomorfolinilo. Se prefieren más piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o imidazolidinilo. Los grupos heterociclo en la presente son insustituídos o sustituídos en una o más posiciones sustituibles en varios grupos. Por ejemplo, tales grupos heterociclo pueden sustituirse opcionalmente con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, mono(C₁-C₆)alquilamino, di(C₁-C₆)alquilamino, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino(C₁-C₆)alquilo, mono(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo, di(C₁-C₆)alquilamino(C₁-C₆)alquilo o =O.

Por "hidroxialquilo" se entiende un alquilo sustituido con un hidroxilo, tal como hidroximetilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxietilo ó 3-hidroxibutilo.

La mayoría de los compuestos se nombraron usando Autonom 2000 4.01.305, que está disponible en Beilstein Information Systems, Inc, Englewood, Colorado, o ChemDraw v. 9.0.1 o 10.0, (disponible en Cambridgesoft at 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140). De manera alternativa, los nombres se generaron con base las reglas de la IUPAC.

El término "rel" se usa para representar la configuración relativa de cualquier centro asimétrico con

respecto a otro estereocentro dentro de la misma molécula o, alternativamente, para representar la configuración relativa de cualquier centro asimétrico en una molécula con respecto al mismo estereocentro en su enantiómero cuando no se han
5 determinado las configuraciones absolutas.

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, de modo que los compuestos pueden existir en formas estereoisoméricas diferentes. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos, quirales no
10 racémicos o diastereómeros. En estas situaciones, los enantiómeros simples, es decir, formas ópticamente activas pueden obtenerse por la síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede realizarse, por ejemplo, por los métodos convencionales,
15 tales como cristalización en presencia de un agente de resolución; cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de HPLC quiral o derivación de la mezcla racémica con un agente de resolución para generar diastereómeros, separación de los diastereómeros por medio de cromatografía y remoción
20 del agente de resolución para generar el compuesto original en la forma enantioméricamente enriquecida. Cualquiera de los procedimientos anteriores puede repetirse para aumentar la pureza enantiomérica de un compuesto.

Las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables
25 incluyen, pero no se limitan a las sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico y nítrico o las sales de ácidos orgánicos, tales como fórmico, cítrico, málico, maleico, fumárico, tartárico, succínico, acético, láctico,
30 metansulfónico, p-toluensulfónico, 2-hidroxietilsulfónico,

salicílico y esteárico. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Los experimentados en la técnica reconocerán una amplia variedad de sales de adición farmacéuticamente aceptables, no tóxicas. La invención también abarca los profármacos de los compuestos de la fórmula I.

La invención también abarca los profármacos acilados de los compuestos de la fórmula I. Los experimentados en la técnica reconocerán las diferentes metodologías de síntesis, que pueden emplearse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas y los profármacos acilados de los compuestos abarcados por la Fórmula I.

El término "grupo de profármaco ácido" representa un radical que se convierte *in vivo* en un compuesto de ácido carboxílico activo de la fórmula I. Tales grupos de profármacos se conocen en general en la técnica e incluyen los grupos de formación de éster, para formar un profármaco de éster, tal como benciloxi, di(C₁-C₆)alquilaminoetiloxi, acetoximetilo, pivaloiloximetilo, ftalidoilo, etoxycarboniloxietilo, 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il metilo y (C₁-C₆)alcoxi opcionalmente sustituido por N-morfolino y grupos de formación de amida tales como di(C₁-C₆)alquilamino. Los grupos de profármacos preferidos incluyen alcoxi C₁-C₆ que forma un éster, y O⁻M⁺ en donde M⁺ representa un catión para formar una sal del ácido. Los cationes preferidos incluyen sodio, potasio y amonio. Otros cationes incluyen magnesio y calcio. Los grupos de profármacos adicionales preferidos incluyen O⁻M⁺⁺ en donde M⁺⁺ es un catión divalente tal como magnesio o calcio.

Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan las configuraciones cis, trans, Z- y E. Asimismo, todas las formas tautoméricas también se pretende que se incluyan.

La invención también abarca los profármacos de los compuestos de la Fórmula I. Los experimentados en la técnica reconocerán diferentes metodologías de síntesis que pueden emplearse para preparar profármacos farmacéuticamente aceptables no tóxicos de los compuestos abarcados por la Fórmula I. Los experimentados en la técnica reconocerán una amplia variedad de solvatos farmacéuticamente aceptables no tóxicos, tales como agua, etanol, aceite mineral, aceite vegetal y dimetilsulfóxido.

Los compuestos de la Fórmula I pueden administrarse oralmente, tópicamente, parenteralmente, por inhalación o atomización o rectalmente en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, adyuvantes y vehículos. El término parenteral como se usa en la presente incluye inyección percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular o intratecal o técnicas de infusión y similares. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula general I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Uno o más compuestos de la fórmula general I puede estar presente en asociación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos y/o diluyentes y/o adyuvantes, y si se desea otros ingrediente activos. Las composiciones

farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula general I pueden estar en la forma apropiada para el uso oral, por ejemplo, como tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos, emulsión, cápsulas duras o suaves, o jarabes o elíxires.

Las composiciones destinadas para el uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y comestibles. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son apropiados para la manufactura de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de aglomeración, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser no recubiertas o pueden recubrirse por las técnicas conocidas. En algunos casos tales recubrimientos pueden prepararse por las técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal, tal como

monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para el uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, 5 por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina suave, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio aceitoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las formulaciones para el uso oral también pueden 10 presentarse como pastillas.

Las suspensiones acuosas contienen materiales activos en mezcla con excipientes apropiados para la manufactura de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, 15 metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma acacia; los agentes de dispersión o humectantes pueden ser un fosfátido que se presenta naturalmente, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos 20 grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como 25 monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservadores, por 30 ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más

agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones aceitosas pueden formularse suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente de espesamiento, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes y agentes saborizantes pueden adicionarse para proporcionar preparaciones orales comestibles. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables apropiados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, agente de suspensión y uno o más conservadores. Los agentes de dispersión o humectantes o los agentes de suspensión apropiados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o mezclas de estos. Los agentes de emulsificación apropiados pueden ser gomas que se presentan naturalmente, por ejemplo, goma acacia o goma de tragacanto, fosfátidos que se presentan naturalmente, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos,

por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de los ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y
5 saborizantes.

Los jarabes y elíxires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservador y agentes
10 saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden ser en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectantes apropiados y los agentes de
15 suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable en un diluyente o solvente parentalmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos aceptables y
20 solventes que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como un medio solvente o de suspensión. Para este propósito pueden emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo los mono o
25 diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como el ácido oleico tienen uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de la fórmula general I también pueden administrarse en la forma de supositorios, por ejemplo, para
30 la administración rectal del fármaco. Estas composiciones

pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante apropiado que es sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales
5 incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos de la fórmula general I pueden administrarse parenteralmente en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración usada, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. De manera
10 ventajosa, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservadores y agentes amortiguadores pueden disolverse en el vehículo.

Para los trastornos de los tejidos oculares y otros externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican de preferencia como un gel tópico, atomización,
15 ungüento o crema o como un supositorio, que contiene los ingredientes activos en una cantidad total de, por ejemplo, 0.075 a 30% p/p, de preferencia 0.2 a 20% p/p y más preferentemente 0.4 a 15% p/p. Cuando se formulan en un
20 ungüento, los ingredientes activos, pueden emplearse con una base de ungüento parafínica o miscible en agua.

De manera alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de una base de crema puede
25 incluir, por ejemplo, por lo menos 30% p/p de alcohol polihídrico, tales como propilenglicol, butan-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir deseablemente un compuesto que mejora la absorción o penetración del
30 ingrediente activo a través de la piel u otras áreas

afectadas. Ejemplos de tales mejoradores de penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y los análogos relacionados. Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por un dispositivo transdérmico. De preferencia, la administración tópica será realizada usando un parche ya sea de tipo depósito y de membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el agente activo se libera continuamente desde el depósito o microcápsulas a través de una membrana en el adhesivo permeable de agente activo, que está en contacto con la piel o la mucosa del destinatario. Si el agente activo se absorbe a través de la piel, un flujo controlado y predeterminado del agente activo se administra al paciente. En el caso de microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como la membrana.

El parche transdérmico puede incluir el compuesto en un sistema solvente apropiado con un sistema adhesivo, tal como una emulsión acrílica y un parche de poliéster. La fase aceitosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida de los ingredientes conocidos de una manera conocida. Mientras que la fase puede comprender exclusivamente un emulsificante, puede comprender una mezcla de por lo menos un emulsificante con una grasa o aceite o con una grasa y un aceite. De preferencia, un emulsificante hidrofílico se incluye junto con un emulsificante lipofílico, que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir un aceite y una grasa. Juntos, el o los emulsificante con o sin el o los estabilizadores forman la llamada cera emulsificante y la cera junto con el aceite y la grasa forman la llamada base de ungüento emulsificante, que forma la fase

aceitosa dispersa de las formulaciones de crema. Los emulsificantes y los estabilizadores de emulsión apropiados para el uso en la formulación de la invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetearílico, alcohol miristílico, 5 monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio, entre otros. La elección de los aceites o grasas apropiados para la formulación se basa en la obtención de las propiedades cosméticas deseadas, dado que es muy baja la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites que se usará 10 probablemente en la emulsión farmacéutica. De esta manera, la crema debería ser preferentemente un producto no graso, no teñido y lavable con consistencia apropiada para evitar el derrame de los tubos u otros recipientes. Pueden usarse los ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono o 15 dibásicos, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse solos o 20 en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. De manera alternativa, pueden usarse los lípidos de alto punto de fusión, tales como parafina suave blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones apropiadas para la administración 25 tópica al ojo también incluyen gotas para los ojos, en donde los ingredientes activos se disuelven o suspenden en un vehículo apropiado, especialmente un solvente acuoso para los ingredientes activos. Los ingredientes activos anti-inflamatorios están presentes de preferencia en tales 30 formulaciones en una concentración de 0.5 a 20%, de manera

ventajosa 0.5 a 10% y particularmente aproximadamente 1.5% p/p. Para los propósitos terapéuticos, los compuestos activos de esta combinación de la invención, se combinan de manera ordinaria con uno o más adyuvantes apropiados para la ruta de administración indicada. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres de alquilo de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y después formarse en tabletas o encapsularse para la administración conveniente. Tales cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada como puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa. Las formulaciones para la administración parenteral pueden ser en la forma de soluciones o suspensiones de inyección estéril, isotónicas, acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse de polvos o gránulos estériles que tienen uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para el uso en las formulaciones para la administración oral. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de ajonjolí, alcohol bencílico, cloruro de sodio y/o diferentes amortiguadores. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica.

Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso

corporal por día son útiles en el tratamiento de las condiciones indicadas anteriormente (aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día). La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales de

5 vehículo para producir una forma de dosificación simple variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. En general, las formas de dosificación unitaria contienen entre aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo. La dosis

10 diaria puede administrarse en una a cuatro dosis por día. En el caso de las condiciones de la piel, puede ser preferible aplicar una preparación tópica de los compuestos de esta invención al área afectada de dos a cuatro veces por día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosificación

15 específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, ruta de administración y la velocidad de excreción, combinación del

20 fármaco y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

Para la administración a animales no humanos, la composición también puede adicionarse al alimento para animales o agua para beber. Puede ser conveniente formular

25 las composiciones del alimento para animal y el agua para beber de modo que el animal tome en una cantidad terapéuticamente apropiada de la composición junto con su dieta. También puede ser conveniente presentar la composición como una premezcla para la adición al alimento o el agua para

30 beber.

Las descripciones en este documento de todos los artículos y referencias, incluyendo las patentes, se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

La invención se ilustra además por los siguientes
5 ejemplos, que no se construirán para limitar la invención en alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en éstos.

Los materiales iniciadores y los diferentes intermediarios pueden obtenerse de las fuentes comerciales,
10 prepararse a partir de los compuestos comercialmente disponibles y/o prepararse usando los métodos de síntesis conocidos.

Procedimientos de síntesis general

15 Los compuestos de la invención pueden prepararse usando los métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica. Por ejemplo, los compuestos de la invención, así como todos los intermediarios, pueden sintetizarse por los procesos conocidos usando las técnicas de fase sólida o solución como
20 se muestra a continuación. Los procedimientos representativos para preparar los compuestos de la invención se representan en los siguientes esquemas de reacción.

Además, como será evidente para los experimentados en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser
25 necesarios para evitar que algunos grupos funcionales experimenten reacciones indeseadas. Los grupos protectores apropiados para los diferentes grupos funcionales, así como las condiciones apropiadas para proteger y desproteger los grupos funcionales particulares son bien conocidos en la
30 técnica. Por ejemplo, los numerosos grupos protectores se

describen en T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Segunda edición, Wiley, New York, 1991 y las referencias citadas allí.

Algunas abreviaciones usadas a través de la
5 especificación tienen los siguientes significados:

BiNAP se refiere a 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo.

conc. se refiere a concentrado.

DBU se refiere a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

10 DCM se refiere a diclorometano.

DDC se refiere a diciclohexilcarbodiimida.

DIEA se refiere a N,N-diisopropilamina.

DMA se refiere a N,N-dimetilacetamida.

DMAP se refiere a dimetilaminopiridina.

15 DMF se refiere a dimetilformamida.

DMF-DMA se refiere a dimetilformamida dimetilacetal.

DMSO se refiere a sulfóxido de dimetilo.

EDC se refiere a clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

20 Et₂O o éter se refiere a éter dietílico.

EtOAc se refiere a acetato de etilo.

HATU se refiere a hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

25 HBTU se refiere a 1-hidroxibenzotriazoliltetrametiluronio.

HPLC se refiere a cromatografía líquida de alta presión.

IC₅₀ se refiere a la concentración molar de un fármaco, que produce 50% de la inhibición máxima posible para tal fármaco.

30 LCMS se refiere a cromatografía líquida/espectrómetro de

masa.

MeOH se refiere a metanol.

MMNG se refiere a 1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina.

MP-TsOH se refiere a una estructura de poliestireno
5 macroporosa reticulada (10-25%) con divinilbenceno que se ha
funcionalizado con un grupo de ácido sulfónico.

MS representa espectro de masa.

m/z se refiere a la relación de masa a carga.

RMN se refiere a resonancia magnética nuclear.

10 RT se refiere a temperatura ambiente.

sat. se refiere a saturado.

THF se refiere a tetrahidrofurano.

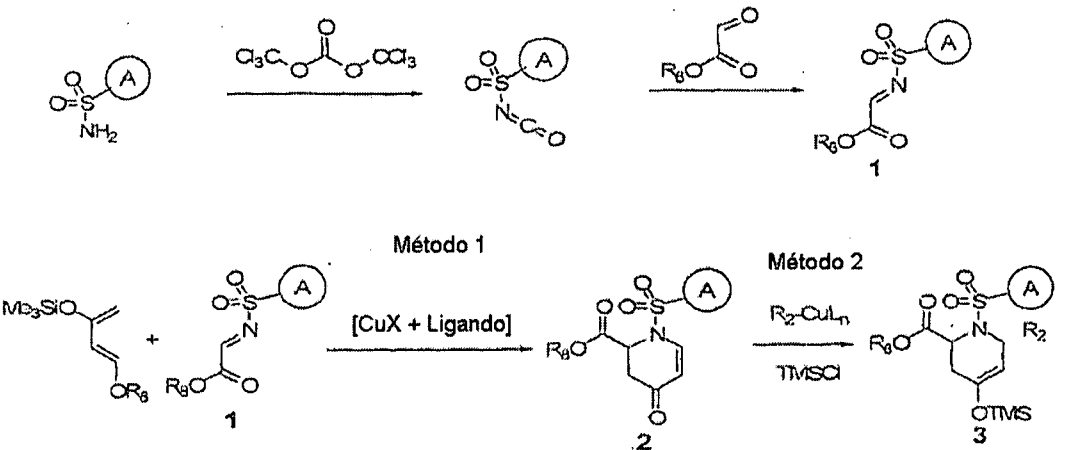
TMS se refiere a tetrametilsilano.

TMS-Cl se refiere a trimetilclorosilano.

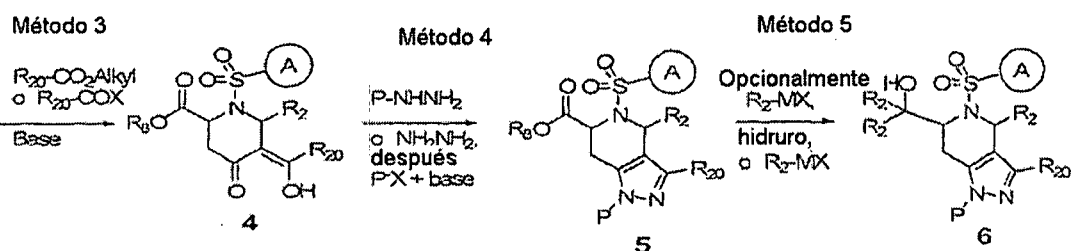
15

ESQUEMA DE REACCIÓN 1:

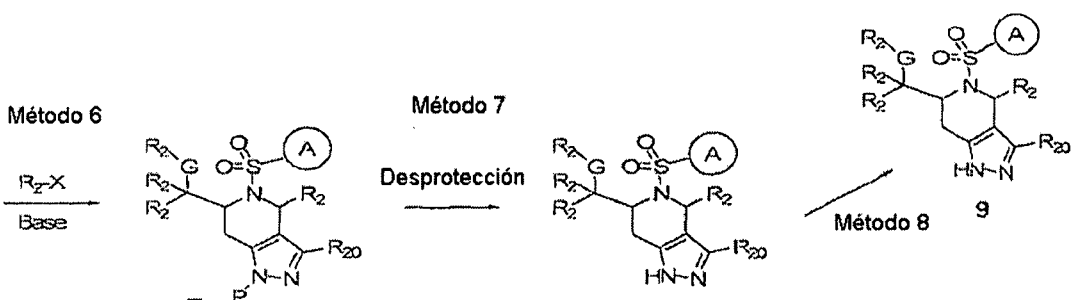
20



25



30



5

En el esquema de reacción anterior, cada una de las variables contiene independientemente las definiciones como se describieron anteriormente. Un experimentado en la técnica apreciará que el esquema de reacción anterior puede usarse para producir selectivamente un diastereómero simple y/o un enantiómero simple.

Método 1.

Sulfonil glioxaldehído iminas 1 (preparado de acuerdo con Lit: Synlett, (1991), pp. 29-30) se condensó con el dieno de Danishefsky en un solvente de reflujo (por ejemplo, 50-250°C en tolueno, xileno, etc.), o a una temperatura inferior (-78 a 50°C) en un solvente (tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, etc.) con un catalizador metálico y ligando (por ejemplo, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)(\text{MeCN})_4$ y S-di(p-tolil)BINAP). La reacción puede elaborarse y purificarse de acuerdo con la literatura para proporcionar las éster enona sulfonamidas 2.

Método 2.

La reacción de éster enonas 2 con un organocobre u organocuprato (por ejemplo, $\text{vinil}(\text{Me})\text{CuCN}$ ejemplo en Lit: J. Am. Chem. Soc. (2003), Vol. 68, pp. 8867-8878 o J. Org. Chem. (1996), Vol. 61, 4594-4599) a temperatura baja (-100 a 25°C) da el enolato que puede atraparse como un enol éter usando TMS-Cl u otro electrófilo. Después de apagar la reacción, el

producto de enol éteres 3 se aíslan después de una elaboración típica.

Método 3.

5 Los enol éteres 3 pueden generar el enolato por la adición de metillitio u otro nucleófilo en un solvente, tal como tetrahidrofurano. El enolato puede hacerse reaccionar con diferentes electrófilos que incluyen formato de etilo, pivalato de formilo, trifluoroacetato de etilo, piruvonitrilo
10 y otros para producir enol cetonas 4 en elaboración y purificación típicas.

Método 4.

Las enol-cetonas 4 se condensaron con hidrazina o una
15 hidrazina sustituida (solución o sal libre de hidrazina) en un solvente simple o combinación de etanol, ácido acético, tetrahidrofurano, tolueno u otros con o sin una base adicionada tal como acetato de sodio. Después de la elaboración típica, el producto pirazoles 5 puede purificarse
20 por cromatografía o cristalización.

Método 5.

El grupo éster de pirazoles 5 (o alternativamente, el ácido de pirazol 5 que se forma por hidrólisis del éster),
25 bajo un solvente polar típico (tetrahidrofurano, tetrahidropirano, etc.) y condiciones de baja temperatura (-100 a 25°C) pueden hacerse reaccionar opcionalmente con uno o más nucleófilos, secuencialmente con o sin la elaboración del intermediario. Los nucleófilos, tales como tri-s-
30 butilborohidruro de litio, hidruro de litio y tri-t-

butoxialuminio, reactivos de alquil o aril magnesio, reactivos de organocerio u organozinc pueden hacerse reaccionar para producir los productos del alcohol secundario o terciario 6 después de la elaboración y purificación.

5 Alternativamente, el ácido de pirazol 5 puede convertirse en una amida de Weinreb y elaborarse adicionalmente para generar, por ejemplo, una cetona del ácido.

10 De manera alternativa, el ácido de pirazol 5 puede hacerse reaccionar con algún reactivo de acoplamiento o activación (tal como DCC, EDC, HATU, HBTU etc.) para generar una especie que puede elaborarse adicionalmente para generar, por ejemplo, una amida del ácido.

15 Método 6.

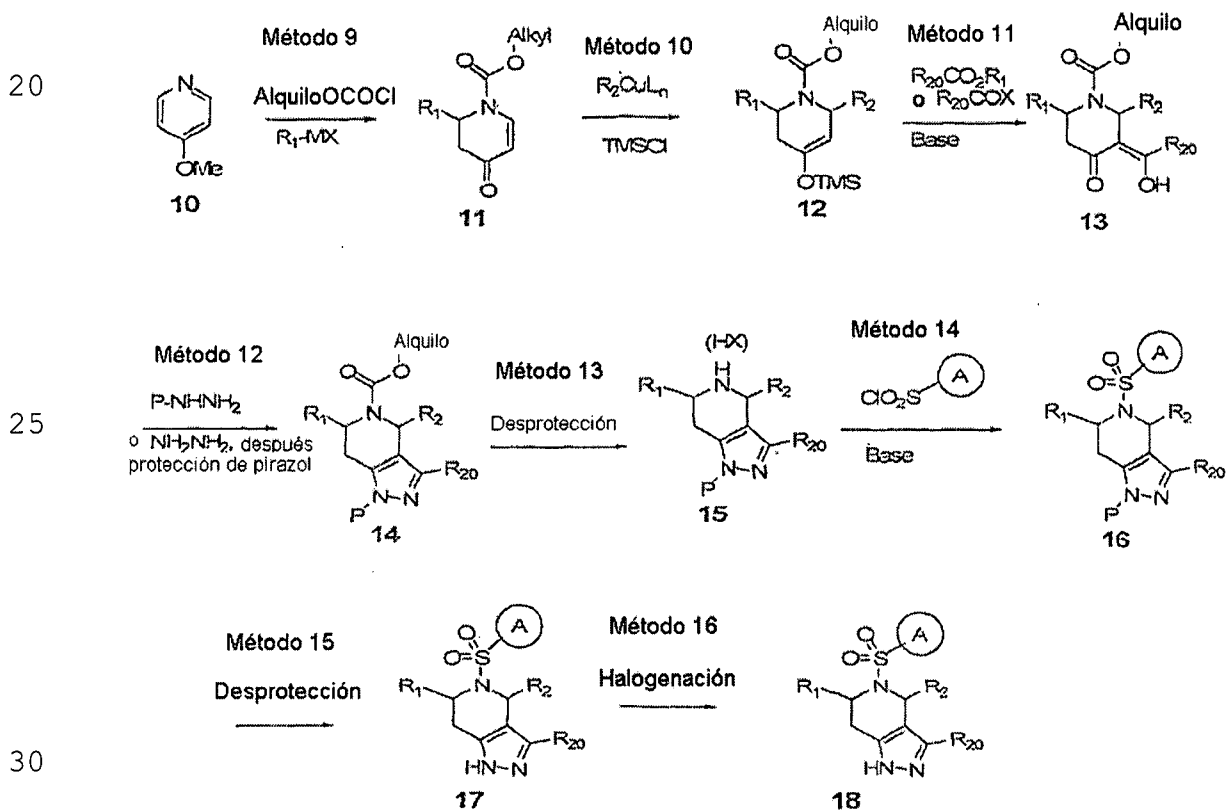
Los productos del alcohol pirazol 6 pueden alquilarse en la posición O-H usando diferentes reactivos electrofílicos tales como haluros de alquilo, haluros bencílicos y haluros de alquilo y arilalquilo heterosustituídos usando un solvente típico (acetonitrilo, etc.) y base (triethylamina, 4-dimetilaminopiridina, carbonato de cesio, óxido de plata (1), etc.), o usando las condiciones de activación y desplazamiento (es decir, condiciones de Mitsunobu con un grupo nucleofílico ácido como una sulfonamida, amina acilada, 20 etc.). Los alcoholes 6 también pueden acilarse usando las condiciones típicas (acilación Lit. WO 2003/014075 o US 20050085506). Después de la elaboración y purificación típicas por cromatografía o cristalización, pueden obtenerse los pirazoles sustituidos con éter o amina 7.

Método 7.

El en caso de los productos de pirazol 7 con un grupo protector en uno de los nitrógenos de pirazol, este grupo puede removerse por las condiciones oxidativas o reductivas, ácidas, nucleofílicas, comunes al grupo protector para producir los pirazoles de NH libres 8.

Método 8.

En el caso de los productos de pirazol 7 u 8 con un sustituyente de carbono ($R_{20} = H$), esta posición C-H puede halogenarse por lo reactivos, tales como N-clorosuccinimida, bromo, etc. (bromación Lit. WO 2003/066634). Después de una elaboración y purificación típicas por cromatografía o cristalización de los pirazoles halogenados 9, puede sustituirse además en esta posición por nucleófilos o acoplamientos mediados por paladio.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2

En el esquema de reacción anterior, cada una de las variables contiene independientemente las definiciones como se describieron anteriormente, mientras que alq es un grupo alquilo C₁-C₆. Uno de los experimentados ordinarios en la técnica apreciará que el esquema de reacción anterior puede usarse para producir selectivamente un diastereómero simple y/o un enantiómero simple.

10

Método 9.

4-Metoxipiridina 10 puede hacerse reaccionar de acuerdo con Lit. (Tetrahedron Lett., (1986), Vol. 27 (38), pp. 4549-4552 o J. Am. Chem. Soc. (2003), Vol. 68, pp. 8867-8878.) con un reactivo de organomagnesio y un cloroformato (por ejemplo, cloroformato de bencilo o cloroformato de fenilo) a una temperatura inferior (-78 a 50°C) en un solvente (tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, etc.). La reacción puede elaborarse y purificarse de acuerdo con Lit. para proporcionar el carbamato de enona 11.

20

Método 10.

La reacción del carbamato de enona 11 de acuerdo con el Método 2 proporciona el producto carbamato de enol éter 12.

25

Método 11.

El enol éter 12 puede generar el enolato por adición de metillitio u otro nucleófilo como en el Método 3 y hacerse reaccionar para generar la enol cetona 13. De manera alternativa, el enol éter 12 puede hacerse reaccionar con

30

diferentes electrófilos (por ejemplo, diclorometil metil éter, ortoformato de trimetilo, etc.) y un ácido de Lewis (cloruro de estaño, cloruro de titanio, etc.) para producir una enol-cetona 13 una vez la elaboración y purificación típicas.

Método 12.

La enol-cetona 13 puede tratarse como en el Método 4 para producir el carbamato de pirazol 14 que puede purificarse por cromatografía o cristalización.

Método 13.

El carbamato de pirazol 14 puede desprotegerse por lo medios estándares conforme sea apropiado para la protección usada (tratamiento con yoduro de trimetilsililo, hidrogenación catalítica, alcóxido de sodio, etc.) como se describe en Greene, Theodora W.; Wuts, Peter G. M. Protective Groups in Organic Synthesis. 2nd Ed. (1991), p. 473. Después de la elaboración típica y la purificación opcional por cromatografía o cristalización, la pirazol piperidina 15 puede obtenerse como la amina libre o como una forma salina.

Método 14.

La pirazol piperidina 15 puede sulfonarse con un cloruro de sulfonilo y una base orgánica o inorgánica (por ejemplo, trietilamina, piridina, hidróxido de sodio acuoso, etc.) con o sin un solvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano a temperaturas de 0 a 25°C. Después de la elaboración típica y la purificación opcional por cromatografía o cristalización, puede obtenerse la pirazol sulfonamida 16.

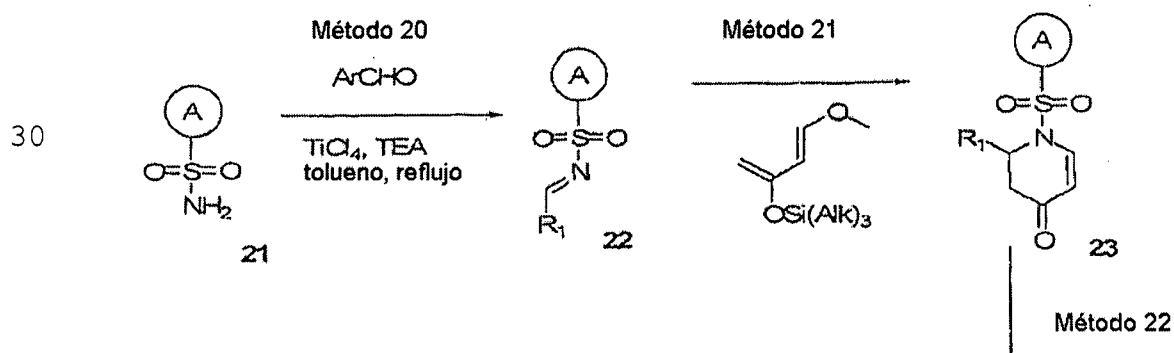
Método 15.

En el caso de los productos de pirazol 16 con un grupo protector en uno de los nitrógenos de pirazol, este grupo puede removerse por las condiciones oxidantes o reductivas, ácidas, nucleofílicas comunes al grupo protector para producir el pirazol de NH libre 17.

Método 16.

En el caso de los productos de pirazol 17 sin un sustituyente de carbono ($R_{20} = H$), esta posición C-H puede halogenarse por lo reactivos, tales como N-clorosuccinimida, bromo, etc. (bromación Lit. WO 2003/066634). Después de la elaboración y purificación típicas por cromatografía o cristalización, el pirazol halogenado 18 puede sustituirse además en esta posición por nucleófilos o acoplamientos mediados por paladio.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



5

10 En el esquema de reacción anterior, cada una de las
variables contiene independientemente las definiciones como
se describieron anteriormente, mientras que cada alq es
independientemente alquilo C_1-C_6 (de preferencia, metilo,
etilo, isopropilo o ter-butilo). Un experimentado en la
15 técnica apreciará que el esquema de reacción anterior puede
usarse para producir selectivamente un diastereómero simple
y/o un enantiómero simple.

Método 20.

20 Las ariliminas 22 se preparan sometiendo a reflujo 21
con un aldehído de arilo apropiado y un ácido de Lewis, tal
como $TiCl_4$ en un solvente apropiado, tal como tolueno,
benceno, etc. de acuerdo con el procedimiento: W. Brian
Jennings, et Al., Tetrahedron (1991), Vol 47, No. 29, pp.
25 5561-5568.

Método 21.

Los compuestos 23 se preparan a partir de los compuestos
22 por reacción de Diels Alder de acuerdo con el
30 procedimiento de la literatura: Geoffrey R. Heintzelman, et

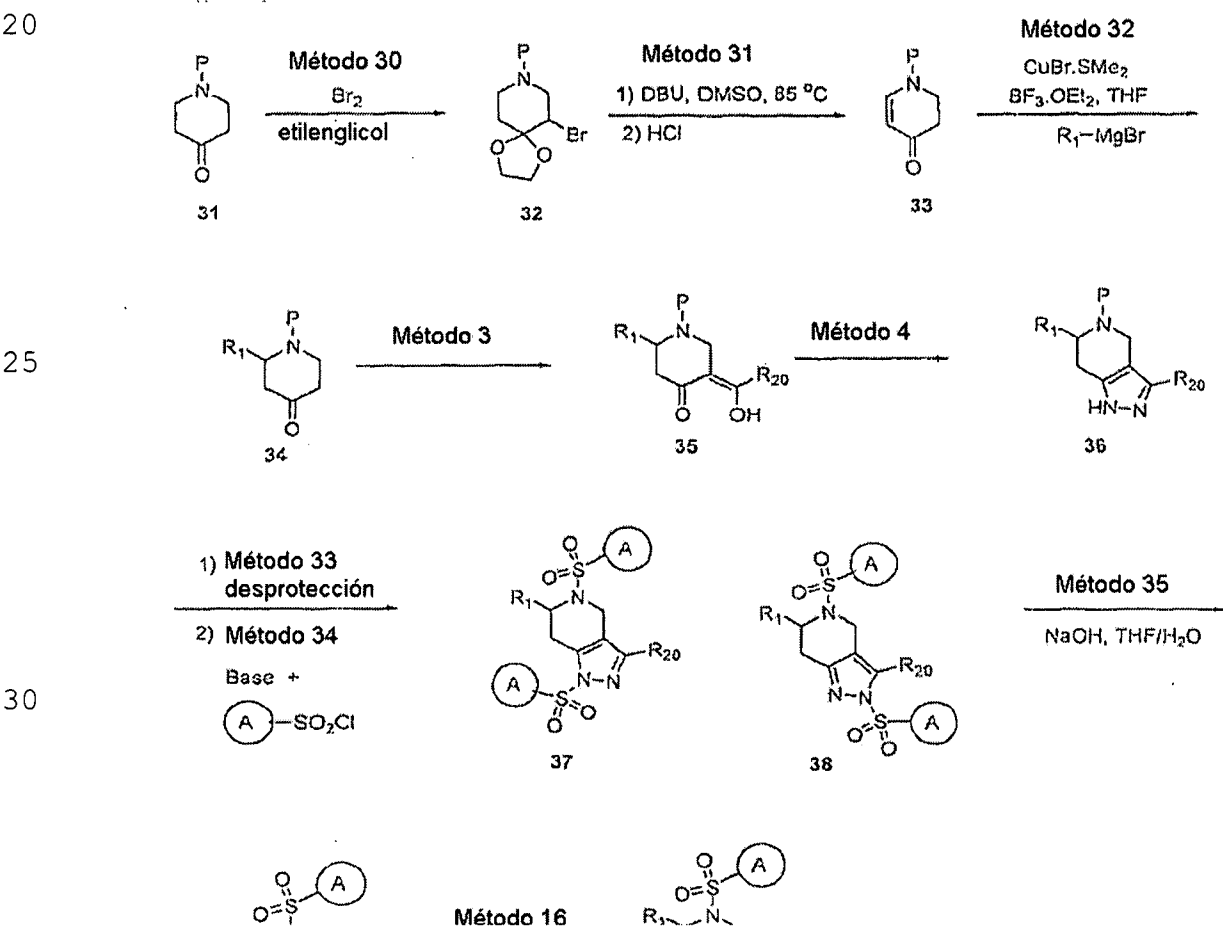
al., J. Org. Chem., (1996), Vol. 61, pp. 4594-4599.

Método 22.

Los compuestos 24 se preparan a partir de los compuestos 23 por hidrogenación con H_2 y un catalizador apropiado tal como Pd sobre carbono en un solvente apropiado, tal como metanol o etanol etc. Los compuestos 24 también puede prepararse usando L-selectrida por el procedimiento: Williams, Alfred L.; Abad Grillo, Teresa; Comins, Daniel L. Department of Chemistry, North Carolina State University, Raleigh; NC, USA. Journal of Organic Chemistry (2002), No. 67 (6), pp. 1972-1973. De manera alternativa, Los compuestos 24 pueden prepararse de acuerdo con el Método 2 anterior, o el Método 32 como se representa a continuación.

Los compuestos 25 pueden prepararse sometiendo los compuestos 24 al Método 3 y el Método 4 como se representó anteriormente.

ESQUEMA DE REACCIÓN 4



5

En el esquema de reacción anterior, cada una de las variables contiene independientemente las definiciones como se describieron anteriormente, mientras que P es un grupo protector. Un experimentado en la técnica apreciará que el esquema de reacción anterior puede usarse para producir selectivamente un diastereómero simple y/o un enantiómero simple.

15 Método 30.

4-oxo-1-piperidincarboxilato de bencilo 31 (adquirido en Aldrich, St. Louis, MO) se trató con bromo en etilenglicol para producir el compuesto 32.

20 Método 31.

La eliminación de los compuestos 32 con una base tal como DBU, DIEA, etc. en un solvente apropiado tal como DMSO DMF, DMA, etc. seguido de hidrólisis da los compuestos 33.

25 Método 32.

La adición 1,4 de los reactivos de Grignard de arilo a 33 con un complejo de BF_3OEt_2 /organocobre formado in situ produjo los compuestos 34. De manera alternativa, los compuestos 34 pueden prepararse de acuerdo con el Método 2 anterior. De manera alternativa, los compuestos 34 pueden

prepararse asimétricamente por la adición 1-4 catalizada por rodio de reactivos de organozinc a los compuestos 33 como se describe por Hayashi JACS. (2004), Vol. 125, pp. 6240-41. De manera alternativa, los compuestos 34 pueden prepararse
5 asimétricamente por la adición del conjugado catalizado por rodio/fosforamidita de los ácidos arilborónicos a los compuestos 33 como se describe por de Vries, Feringa, and Minnaard. *Org. Lett.* (2005), Vol. 7, pp. 2433-35.

Los compuestos 36 se preparan por formilación o
10 acilación de las cetonas 34 usando el Método 3 y el Método 4.

Método 33.

Los compuestos 36 pueden desprotegerse por los medios estándares apropiados para el tipo de protección usada como
15 se describe en Greene, Theodora W.; Wuts, Peter G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*. 2nd Ed. (1991), 473 pp. (tratamiento con yoduro de trimetilsililo, hidrogenación catalítica, alcóxido de sodio, etc.).

20 Método 34.

La sulfonilación se realiza con un cloruro de sulfonilo y una base orgánica o inorgánica (por ejemplo, trietilamina, piridina, hidróxido de sodio acuoso, DIEA, etc.) con o sin un
solvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano a
25 temperaturas de 0 a 25°C. Después de la elaboración típica y la purificación opcional por cromatografía o cristalización, se obtienen los productos di-sulfonilados 37 y 38.

Método 35.

30 Los productos di-sulfonilados 37 y 38 se dividieron

selectivamente de manera hidrolítica con una base tal como NaOH, NaOMe, etc. en un solvente apropiado tal como THF, MeOH, dioxano, H₂O, etc. para proporcionar los productos 39.

5 Procedimientos experimentales

Algunos compuestos de esta invención se preparan de otros compuestos de esta invención por medio de las reacciones conocidas y las transformaciones de los grupos funcionales. Ejemplos de tales transformaciones son la hidrólisis de éster, formación de amida y la alquilación reductiva; los ejemplos de estos se describen en las siguientes preparaciones. Los materiales iniciadores se obtienen de las fuentes comerciales o se preparan por los métodos conocidos como se describe en los siguientes ejemplos.

Los compuestos incluidos en esta invención se ejemplifican por los siguientes ejemplos, que no deberían construirse como limitantes del alcance de esta descripción. Las estructuras análogas y las rutas de síntesis alternativas dentro del alcance de la invención serán evidentes para los experimentados en la técnica.

Los reactivos y solventes obtenidos de los abastecedores comerciales se usaron sin purificación adicional a menos que se establezca lo contrario. La cromatografía de capa fina se realizó en placas de gel de sílice de 0.25 mm precubiertas (gel de sílice 60 de E. Merck, F254). La visualización se logró usando iluminación UV o teñido con ácido fosfomolibdico, ninhidrina u otros reactivos de teñido comunes. La cromatografía instantánea se realizó usando un sistema Flash 40 de Biotage y columnas de gel de sílice pre-

empacadas o columnas empacadas a mano (gel de sílice 60 de E. Merck, malla 230-400). La HPLC preparativa se realizó en una cromatógrafo de alta resolución Varian Prepstar. Los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Varian Gemini de 300 MHz o un espectrómetro Bruker Avance de 300 MHz. Los cambios químicos se reportan en ppm (δ) y se calibraron usando la resonancia del solvente no deuterado como un estándar interno. Los espectros de masa se registraron en un espectrómetro de masa Agilent serie 1100 conectado a una HPLC Agilent serie 1100.

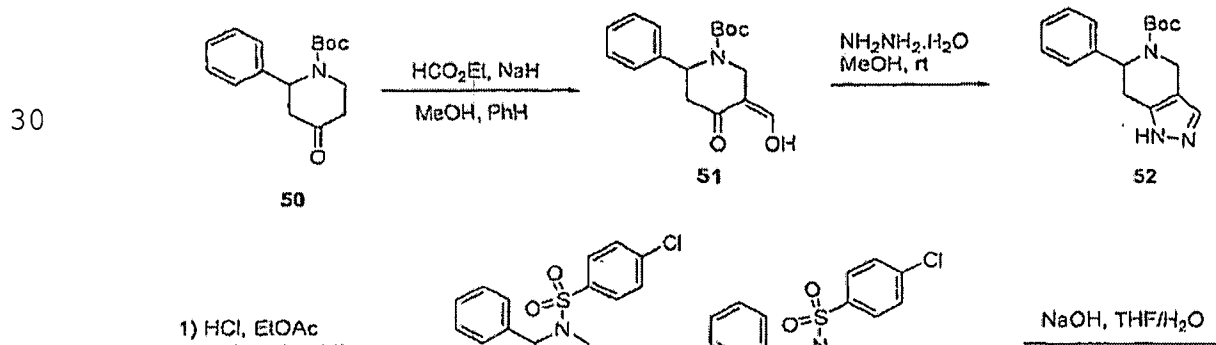
La pureza de los compuestos se determinó por análisis de HPLC/MS por una variedad de métodos analíticos:

[1] = gradiente 20% [B]: 80% [A] a 70% [B]: 30% [A] en 1.75 min, después retención, a 2 mL/min, en donde [A] = 0.1% de ácido trifluoroacético en agua; [B] = 0.1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo en una columna Phenomenex Luna C18 (2) 4.6 mm x 30 cm, de 3 micrómetros de empaque, 210 nm de detección, a 35°C.

[2]: Un gradiente isocrático que emplea 10-20% de EtOH o isopropanol en hexano en una columna Chiralcel OD o Chiralcel OJ de 2 cm X 25 cm, 220 nm de detección a temperatura ambiente.

25 Ejemplo 1

Preparación de 5-(4-clorofenilsulfonyl)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (55)



5

10

Síntesis de ter-butil éster del ácido 5-hidroximetilen-4-oxo-2-fenil-piperidin-1-carboxílico (51). A una suspensión de la piperidin-4-ona (50) (442 mg, 1.61 mmol) y 75 mg de NaH (suspensión al 60% en aceite mineral, 1.77 mmol) en 10 ml de benceno se adicionaron 1.3 ml de formato de etilo y 40 µl de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó agua (5 ml) y la capa orgánica se separó. Se adicionó NaHSO₄ (10% ac) a la capa acuosa para ajustar el pH al intervalo de 3-4 y después se extrajo con EtOAc dos veces (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml) una vez, y se secaron (MgSO₄). Después de la evaporación del solvente, el aceite amarillo se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS 326.1 (M + 23).

25

Síntesis de ter-butil éster del ácido 6-fenil-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (52). El compuesto 51 (310 mg, 1.02 mmol) de la etapa anterior se disolvió en MeOH (3 ml). Se adicionó monohidrato de hidrazina (0.1 ml, 2.04 mmol) a la solución y después se agitó a

30

temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se removió a presión reducida para proporcionar un gel amarillo como el producto deseado. LCMS 300.2 (M + 1).

5 Síntesis de 1,5-bis-(4-cloro-bencensulfonil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (53) y su regioisómero (54). El compuesto 52 de la etapa previa (1.1 g, 3.67 mmol) se disolvió en acetato de etilo (15 ml). HCl (g) se burbujeó en la solución durante 5 minutos. El solvente se
10 removió a presión reducida y el residuo se re-disolvió en piridina (15 ml). Cloruro de 4-clorofenilsulfonilo (1.55 g, 2.2 eq.) se adicionó a la solución a cero grados. La mezcla se agitó a cero grados y se elevó lentamente a temperatura ambiente con agitación durante la noche. Se adicionó acetato
15 de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción, y la solución se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 25 ml), 10% de solución de HCl (2 x 25 ml) y salmuera (10 ml). La muestra se secó sobre (MgSO₄), y el solvente se removió a presión reducida. El producto crudo se purificó por medio de cromatografía
20 instantánea, se eluyó con EtOAc/hexano (15:85) para dar un sólido blanco como la mezcla de dos regioisómeros. LCMS 569.9 (M + 23).

Síntesis de 5-(4-cloro-bencensulfonil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (55). Los regioisómeros
25 53 y 54 de la etapa previa (197 mg, 0.36 mmol) se disolvieron en una mezcla de THF y agua (2:1, 4.5 ml). NaOH (1.1 ml, 1.0 M) se adicionó a la solución y la mezcla se agitó a 75°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente,
30 se adicionó acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se lavó con

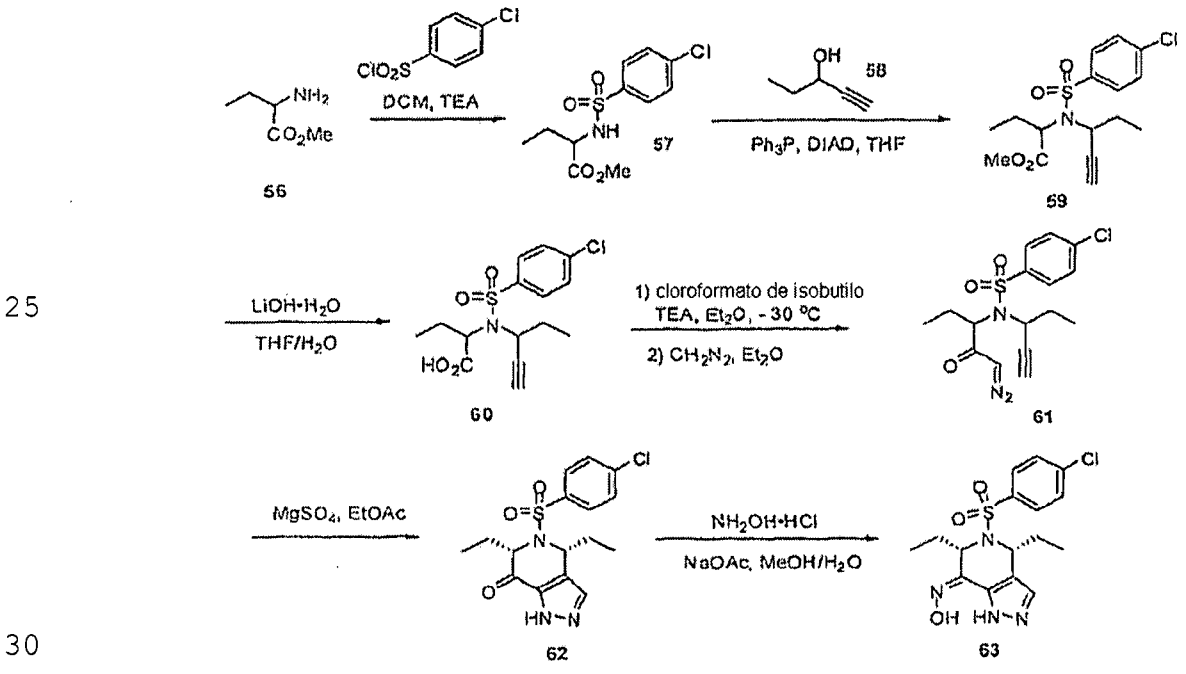
salmuera dos veces. El solvente se removió a presión reducida para dar un sólido casi blanco como el producto puro. LCMS 374.0 (M + 1).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 6H), 5.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.8, 6.9 Hz, 1H).

Los isómeros se separaron en isómeros quirales usando el enantiómero A del método [2] de HPLC: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29- 7.19 (m, 6H), 5.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.8, 6.9 Hz, 1H).

Enantiómero B: ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29- 7.19 (m, 6H), 5.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.8, 6.9 Hz, 1H).

Ejemplo 2



Síntesis de 2-(4-clorofenilsulfonamido)butanoato de metilo (57). Clorhidrato de 2-aminobutanoato de metilo 56 (25 g, 0.163 mol) se suspendió en CH_2Cl_2 (100 mL) y trietilamina (50 mL) y cloruro de 4-clorobencensulfonilo (37.8 g, 1.1 eq) 5 adicionaron a la mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con 200 mL de CH_2Cl_2 y se lavó con agua (3 x 50 mL), NaHCO_3 sat. (2 x 50 mL), salmuera (50 mL) y se secó (MgSO_4). El solvente se removió por evaporación rotatoria para dar el producto 57 como un aceite 10 amarillo. LCMS 292.0 (M + H).

Síntesis de 2-(4-cloro-N-(pent-1-in-3-il)fenilsulfonamido)butanoato de metilo (59).

A un matraz seco, enfriado se adicionó el compuesto 57 15 (5.0 g, 17.14 mmol), trifenilfosfina (4.25 g, 16.34 mmol) y THF (50 mL). El matraz se enfrió a 0°C y se adicionó 1-pentil-3-ol 58 (1.35 mL, 15.59 mmol) en THF (50 mL) a la solución anterior. Después se adicionó azodicarboxilato de diisopropilo (3.2 mL, 16.24 mmol) y la mezcla de reacción se 20 calentó a temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. El solvente se removió por evaporación rotatoria y el residuo se redisolvió en EtOAc, se lavó con agua, NaHCO_3 saturado, salmuera y se secó (MgSO_4). Después de la concentración *in vacuo*, el material crudo se purificó por 25 cromatografía instantánea para dar el producto 59 como un sólido blanco. LCMS 380.0 (M + 23).

Síntesis del ácido 2-(4-cloro-N-(pent-1-in-3-il)fenilsulfonamido)-butanoico (60). El compuesto 59 (584 mg, 1.63 mmol) se disolvió en THF (10 mL). Se adicionó hidróxido 30

de litio monohidratado (134 mg, 2.0 eq) seguido de 10 mL de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removi6 y la soluci6n se ajust6 a pH 3-4 usando HCl 3N. La mezcla despu6s se extrajo con EtOAc (4 x 20 mL). Las capas org6nicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). Despu6s de la remoci6n del solvente se obtuvo un s6lido blanco como el producto 60. LCMS 366.0 (M + 23).

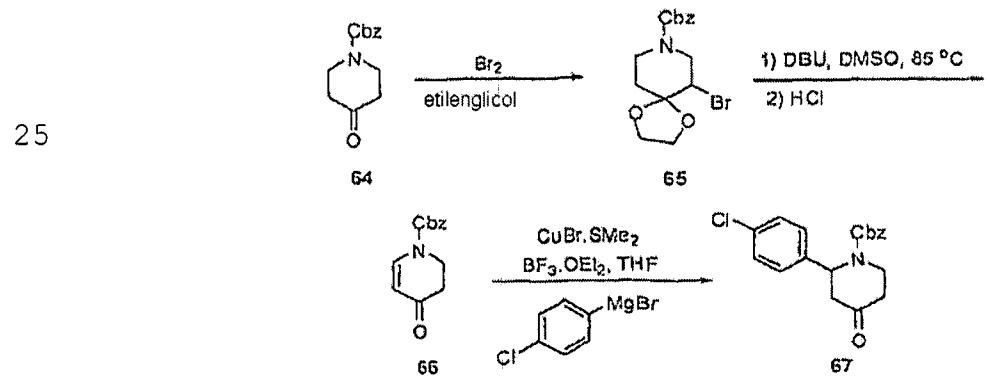
S6ntesis de 4-cloro-N-(1-diazo-2-oxopentan-3-il)-N-(pent-1-in-3-il)bencensulfonamida (61). A una soluci6n del compuesto 60 (498 mg, 1.45 mmol) en 7.5 mL de Et₂O se adicionaron secuencialmente 0.24 mL de trietilamina (1.2 eq), 0.23 mL de cloroformato de isobutilo (1.2 eq) a -30°C. Despu6s de agitarse a -30°C durante 15 min, diazometano (preparado mezclando MNNG y KOH en 6ter diet6lico) (exceso) se adicion6 a la mezcla anterior a 0°C y se agit6 durante 5 horas. Se adicion6 HOAc glacial (1.5 mL) para destruir el exceso de diazometano y la soluci6n se extrajo con EtOAc. La fase org6nica se lav6 con NaHCO₃ saturado, agua, salmuera y se sec6 (MgSO₄). LCMS 368.1 (M + 1).

S6ntesis de (4R,6S)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona (62). La soluci6n anterior de 61 se agit6 a temperatura ambiente durante cuatro d6as. El is6mero cis se sometio a una cicloadici6n 2 + 3 para dar el producto deseado, que se separ6 del producto trans no ciclizado por cromatograf6a instant6nea. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H),

4.50 (dd, J = 6.6, 9.9 Hz, 1H), 2.11-1.75 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 6H); MS (m/z) 368.1 (M+H)⁺.

Síntesis de (4R,6S,Z)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona oxima (63). A una solución del compuesto 62 (67 mg, 0.17 mmol) en una mezcla de MeOH/H₂O (5:1, 9 mL) se adicionó NaOAc (141 mg, 1.7 mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (131.6 mg, 1.9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. El solvente se removió por evaporación rotatoria y el residuo se colocó en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (MgSO₄). Después de la remoción del solvente a presión reducida, el producto crudo se purificó por cromatografía instantánea para dar un sólido blanco como el producto 63. ¹H RMN (CDCl₃) δ 10.28 (bs, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.48 (dd, J = 4.5, 10.5 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (m/z) 383.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 3



Síntesis de 6-bromo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-

carboxilato de bencilo (65). Una solución agitada del compuesto 64 (5,0 g, 21.43 mmol) en 40 ml de etilenglicol seco se trató con bromo (27 ml, 52 mmol) en una pequeña porción durante 3 horas a 35-40°C bajo un balón llenado con nitrógeno. Se adicionó bromo a una velocidad que fue suficiente para mantener un color rojo-anaranjado. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales. Se adicionó carbonato de potasio anhidro (4.15 g, 21.43 mmol) a la mezcla de reacción, y la agitación se continuó hasta que cesó el burbujeó. La mezcla se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con éter dietílico (5 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria. La cromatografía del residuo en gel de sílice con 20% de EtOAc/hexanos dio el producto deseado 65.

Síntesis de 4-oxo-3,4-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo (66). El compuesto 65 de la etapa anterior (2.1 g, 5.8 mmol) se disolvió en DMSO (30 ml). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se adicionó DBU (0.98 mL, 1.14 eq.) y la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. Se adicionó agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (5 X 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO_4). El solvente se removió por evaporación rotatoria y el aceite blanco se purificó por cromatografía instantánea para dar el producto 67 como un aceite blanco.

Síntesis de 2-(4-clorofenil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (67). Se adicionó el complejo $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ (1.49 g, 7.26 mmol) a 25 mL de THF anhidro y se enfrió a

-78°C. SE adicionó lentamente con una jeringa bromuro de 4-clorofenilmagnesio (7.26 mL, 1.0 M en THF, 7.26 mmol). La agitación a -78°C durante 1 hora produjo una suspensión anaranjado después similar a verde. Se adicionó dimetil

5 eterato de trifluoruro de boro (0.92 mL, 7.26 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Al complejo formado nuevamente después se adicionó durante 1 hora una solución del compuesto 66 (1.0 g, 4.32 mmol) en 15 mL de THF anhidro. Después de agitar durante 2 horas a -78°C, se adicionó 16 mL de 20% de

10 NH₄Cl acuoso al 20%/NH₄OH concentrado (1:1), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se usó EtOAc para extraer (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El solvente se removió por evaporación rotatoria y el residuo se purificó

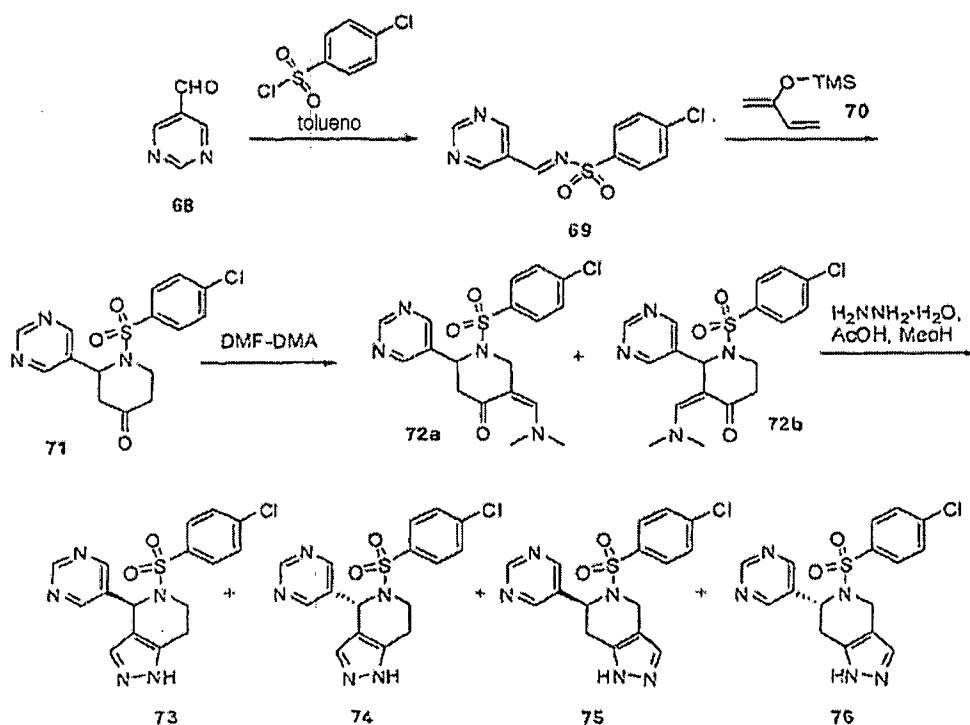
15 por cromatografía instantánea para dar el producto 67 como un aceite incoloro.

Ejemplo 4

20

25

30



Síntesis de (E)-4-cloro-N-(pirimidin-5-ilmetilen)bencensulfonamida (69). A una solución de 5-formil pirimidina (68, 1.0 g, 9.3 mmol) y 4-clorobencensulfonamida (1.95 g, 10.2 mmol) en tolueno (20 mL) se adicionaron tamices
5 moleculares de 4 Å (1.0 g) y MP-TsOH (1.0 g). Se fijó un aparato de Dean-Stark con condensador de reflujo al recipiente de reacción y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se
10 colocó en EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró *in vacuo* para producir 2.12 g (81%) 69 como un sólido café claro. ^1H RMN (CDCl_3) δ 9.42 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.57 (d, 2H).

15 Síntesis de 1-(4-clorofenilsulfonil)-2-(pirimidin-5-il)piperidin-4-ona (71). A una solución de 69 (2.12 g, 7.5 mmol) en THF (15 mL) se adicionó 2-(trimetilsilil)-1,3-butadieno (70, 2.18 g, 15 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 36 horas. La mezcla de reacción se enfrió a
20 temperatura ambiente y se concentró *in vacuo* para producir 3.33 g de material crudo.

El residuo se purificó por cromatografía instantánea (3:1 hexanos/EtOAc) para producir 1.05 g (40%) 71 como un sólido amarillo. ^1H RMN (CDCl_3) δ 9.16 (s, 1H), 8.63 (s, 2H),
25 7.85 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 5.65 (d, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H).

Síntesis de 1-(4-clorofenilsulfonil)-5-
30 ((dimetilamino)metilen)-2-(pirimidin-5-il)piperidin-4-ona y

1-(4-clorofenilsulfonil)-3-((dimetilamino)metilen)-2-(pirimidin-5-il)piperidin-4-ona (72a, 72b). El compuesto 71, (0.20 g, 0.57 mmol) se disolvió en DMF-DMA (1 ml) y se calentó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para producir 230 mg (99%) 72 como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. MS (m/z) 407. (M+ H)⁺.

Síntesis de (rel S)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, (rel R)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, (rel S)-5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina y (rel R)-5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (73, 74, 75, 76). Se cargó un matraz con el compuesto 72 (230 mg, 0.55 mmol) y se disolvió en ácido acético (2 ml) y metanol (1 mL). Se adicionó hidrazina hidratada (0.083 mL, 1.7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se colocó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró *in vacuo* para producir 0.17 g de material crudo como una mezcla de regioisómeros. El residuo se purificó por cromatografía usando el método [2] para producir cuatro compuestos separados.

5-(4-clorofenilsulfonil)-4-(pirimidin-5-il)-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Enantiómeros A y B)

¹H RMN (CD₃OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 7.83 (d, J =

8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.16 (dd, $J = 14.9, 6.1$ Hz, 1H) 3.24-3.16 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 16.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H); MS (m/z) 376.0 ($M+H$)⁺.

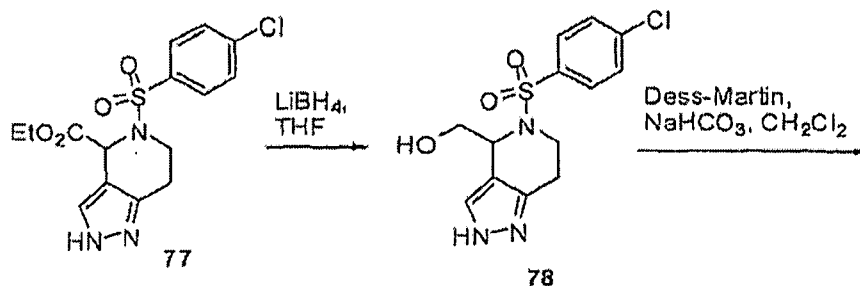
5 5-(4-Clorofenilsulfonil)-6-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c] piridina (Enantiómeros A y B)

¹H RMN (CD₃OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (bs, 1H), 5.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 2.93 (dd, $J = 16.8, 6.3$ Hz, 1H); MS (m/z) 376.0 ($M+H$)⁺.

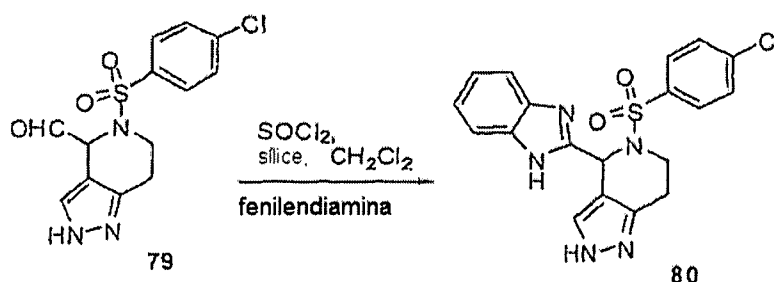
15

Ejemplo 5

20



25



Síntesis de (5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metanol (78).

El compuesto 77 (1.22 g, 3.3 mmol) se disolvió en THF (25 mL). Se adicionó lentamente borohidruro de litio (5.3

mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se apagó con agua (25 mL) y sal de Rochelle (2.0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se extrajo con EtOAc y las capas
5 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró *in vacuo* para producir 0.9 g de 78 como una espuma blanca (83%).

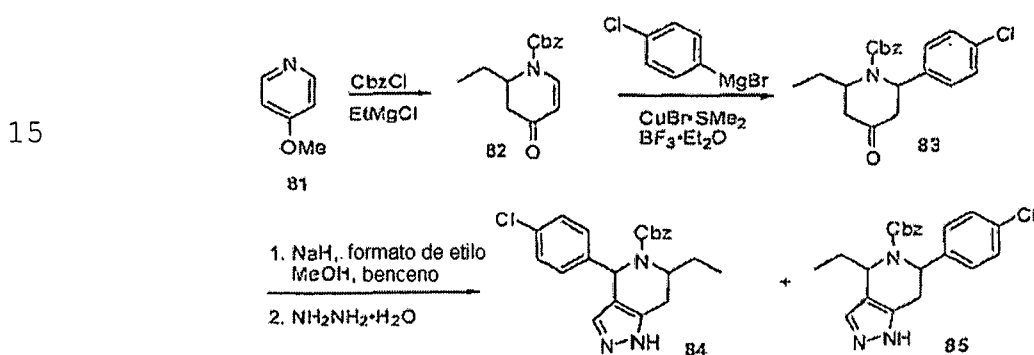
^1H RMN (CD_3OD) δ 7.81 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.11- 4.06 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.52-3.25 (m,
10 1H), 2.50-2.37 (m, 2H); MS (m/z) 328, $(\text{M}+\text{H})^+$.

Síntesis de 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carbaldehído (79). El compuesto 78 (0.50 g, 1.5 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL). Se adicionó NaHCO_3 (0.3 g, 3.6 mmol), seguido de periodinano de
15 Dess-Martin (0.78 g, 1.8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se apagó con NaHCO_3 saturado (10 mL) y de bisulfito de sodio 10% p/v (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas
20 combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró *in vacuo* para producir 0.4 g de 79 como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional.

25 Síntesis de 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (80). Un matraz se cargó con sílice (0.06 g) y CH_2Cl_2 (5 mL). Se adicionó gota a gota cloruro de tionilo (0.015 mL). Después de que se completó la adición, la
30 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El

compuesto 79 (0.05 g, 0.15 mmol) se adicionó, seguido de
 fenilendiamina (0.017 g, 0.15 mmol). La reacción se agitó a
 temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó
 con EtOH y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se
 5 concentró *in vacuo* y el residuo resultante se purificó por
 HPLC preparativa usando el método [1] para producir 7.8 mg
 (13%) 80 como un polvo blanco. ^1H RMN (CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H),
 8.33 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.66 (d,
 $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz), 3.42-3.34 (m, 3H); MS
 10 (m/z) 414.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 6



20 Síntesis de 2-etil-4-oxo-3,4-dihidropiridin-1(2H)-
 carboxilato de bencilo (82). A una solución de 4-
 metoxilpiridina 81. (4.41 g, 40.5 mmol) en tolueno (200 mL) a
 -20°C se adicionó CbzCl (5.7 mL, 40.5 mmol) en tolueno (200
 mL) gota a gota. Después de 15 min, se adicionó gota a gota
 25 bromuro de etilmagnesio (23 mL, 2M en THF, 46 mmol). Después
 de 1 h, se adicionó HCl acuoso al 10% (100 mL) y la mezcla se
 agitó durante la noche. La mezcla se separó y la capa
 orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. Se secó y se
 concentró para proporcionar 82 (9 g, 36.4 mmol, 89.9%) que se
 30 usó directamente en la siguiente reacción.

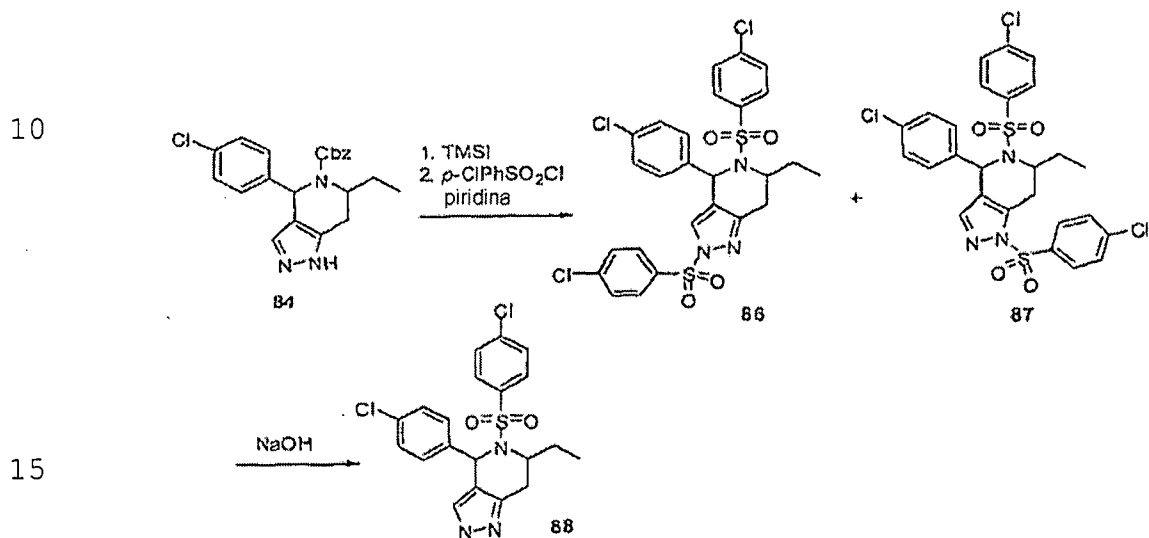
Síntesis de 2-(4-clorofenil)-6-etil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (83).

CuBr·SMe₂ (5.6 g, 27.2 mmol) se adicionó a THF seco (64 mL). Se enfrió a -78°C. Se adicionó bromuro de 4-clorofenilmagnesio (27.2 mL, 1M en THF, 27.2 mmol) a la mezcla lentamente durante 1 h a -78°C. Después BF₃·Et₂O (3.44 mL, 27.2 mmol) se adicionó y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se adicionó lentamente cetona 82 (4 g, 8.1 mmol) en THF (55 mL) durante 1 h a -78°C. Después de 2 h de 10 agitación a -78°C, se adicionó una solución acuosa de NH₄Cl/NH₄OH concentrado (1:1, 20%, 60 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta un residuo y se 15 purificaron por cromatografía en gel de sílice (0-40% EtOAc/hexanos) para proporcionar 83 puro (1 g, 2.7 mmol, 33%) como una mezcla de estereoisómeros cis.

Síntesis de 4-(4-clorofenil)-6-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo y 6-(4-clorofenil)-4-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo (84, 85). Al compuesto 83 (0.91 g, 2.4 mmol) en benceno (24 mL) a temperatura ambiente se 20 adicionó NaH (193 mg, 60% en aceite mineral, 4.8 mmol) y MeOH (10 DL). Se adicionó formato de etilo (0.44 mL, 5.5 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. La TLC mostró el consumo de 83. La mezcla se dividió entre ácido cítrico acuoso (20%, 20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera. Se secó y se concentró hasta un residuo. El residuo se 25 disolvió en MeOH (20 mL). Se adicionó hidrazina hidratada 30

(0.24 mL, 4.9 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta un residuo y se purificó por cromatografía en gel de sílice (10% a 50% EtOAc/Hexanos) para proporcionar los compuestos 84 (0.2 g, 0.5 mmol, 22%) y 85 (0.5 g, 1.3 mmol, 54%).

Ejemplo 7



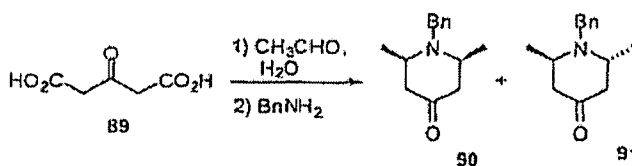
Síntesis de 4-(4-clorofenil)-2,5-bis(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina y 4-(4-clorofenil)-1,5-bis(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (86, 87). Al compuesto 84 (0.2 g, 0.5 mmol) en CH₃CN (3 mL) a -10°C en la oscuridad se adicionó TMSI (0.17 mL, 1.2 mmol). La solución se agitó en la oscuridad mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 1 h. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a -10°C nuevamente y se adicionó HCl en MeOH (1.25 M, 1.7 mL, 2.1 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 1.5 h. La mezcla se evaporó a sequedad después se adicionó EtOAc (5 mL). Se sonicó durante 30 min y el solvente se

decantó. Este proceso se repitió otras 2 veces. El sólido se
secó y se disolvió en piridina (2 mL). Se adicionó cloruro de
p-clorofenilsulfonilo (0.27 g, 1.3 mmol) y la mezcla se agitó
a temperatura ambiente durante la noche. La piridina se
5 removió y el residuo se dividió entre EtOAc y H₂O. La capa
orgánica se lavó con ácido cítrico al 10%, NaHCO₃ saturado y
salmuera. Se secó y se concentró y se purificó por
cromatografía en gel de sílice (0% a 40% EtOAc/ hexanos) para
proporcionar los compuestos 86 y 87 (70 mg, 0.1 mmol, 20%)
10 como una mezcla de regioisómeros cis.

Síntesis de 4-(4-clorofenil)-5-(4-clorofenilsulfonil)-6-
etil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (88). A
los compuestos 86 y 87 (70 mg, 0.1 mmol) en THF (3.4 mL) se
15 adicionó NaOH acuoso (1M, 1.7 mL, 1.7 mmol) y H₂O (1.7 mL).
La mezcla se calentó a 75°C durante 2 h. La reacción se
dividió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se secó y se
concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice
(0% a 50% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto 88
20 (50 mg, 0.1 mmol, 100%) como una mezcla de estereoisómeros
cis.

Ejemplo 8

25

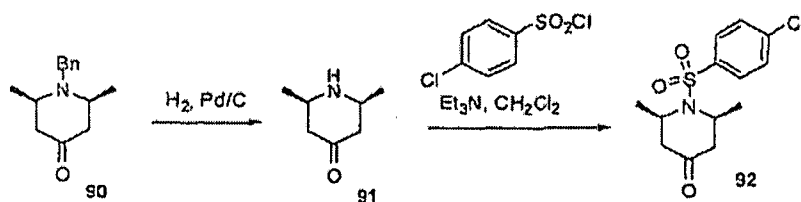


Síntesis de cis y trans-1-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-
ona (90, 91). El matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 1
30 litro, equipado con agitador mecánico, condensador de

reflujo, termómetro y embudo de adición se cargó con la solución del ácido acetondicarboxílico (40 g, 0.28 mol) en agua (100 ml). La solución agitada se trató con acetaldehído (25.3 g, 0.55 mol) a temperatura ambiente, durante 10 minutos, después se adicionó bencilamina (30 ml, 0.28 mol) en pequeñas porciones durante 15 min. Se observó un desprendimiento de gas vigoroso y se moderó mediante el uso de un baño de enfriamiento (hielo-agua). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 78 h. La mezcla de reacción agitada se acidificó con HCl 1N acuoso a pH 2, se agitó durante 1 h después se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado a pH 7 y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 250 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. La solución se filtró y se evaporó para dar un líquido café, 57 g. Las piperidonas isoméricas se separaron por cromatografía instantánea, eluyendo con CH₂Cl₂-EtOAc (9:1). El rendimiento del primer compuesto eluyente, identificado como el isómero cis fue de 20 g. El rendimiento del segundo compuesto eluyente, identificado como el isómero trans fue de 25 g. Una pequeña cantidad del material no resuelto también se colectó (ca. 4.7 g).

Ejemplo 9

25



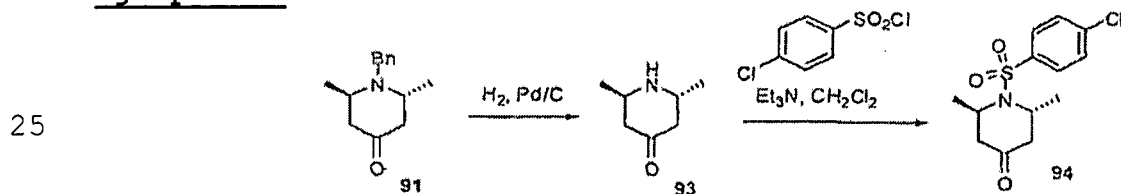
Síntesis de cis-2,6-dimetilpiperidin-4-ona (91). La cis-N-bencil-2,6-dimetilpiperidon-4-ona 90 (1.85 g) se disolvió

30

en EtOH (15 ml) y se adicionó catalizador (0.5 g, 5% de Pd/C). La suspensión agitada vigorosamente se mantuvo bajo una atmósfera de hidrógeno (60 psi, 413.64 kPa) durante 90 h. El catalizador se removi6 por filtraci6n a trav6s de Celite y el filtrado se evapor6 a 3 mmHg/40°C. El residuo 91 (ca. 1.12 g) se us6 en el siguiente experimento sin purificaci6n adicional.

S6ntesis de cis-1-(4-clorofenilsulfonil)-2,6-dimetilpiperidin-4-ona (92). El crudo cis-2,6-dimetilpiperidin-4-ona 91 del experimento anterior (1.1 g, 8.6 mmol) se disolvi6 en CH₂Cl₂ (50 ml) y se adicion6 trietilamina (5 mL, 35 mmol). La soluci6n agitada se trat6 con cloruro de 4-clorobencensulfonilo (2.2 g, 9.5 mmol). La mezcla se agit6 durante 24 h despu6s se dividi6 entre agua (100 mL) y CH₂Cl₂ (100 mL). La capa org6nica se lav6 con 6cido c6trico 0.2 N, agua, salmuera y se sec6 sobre Na₂SO₄ anhidro. La soluci6n se filtr6 y se evapor6. El residuo se purific6 por cromatograf6a instant6nea, eluyendo con una mezcla de EtOAc-hexano (1:3). Rendimiento 60 mg (2% despu6s de dos etapas).

Ejemplo 10



S6ntesis de trans-2,6-dimetilpiperidin-4-ona (93). trans-N-bencil-2,6-dimetilpiperidin-4-ona (91; 7.5 g) se disolvi6 en EtOH (20 mL) y se adicion6 el catalizador (0.8 g, 5% de Pd/C). La suspensi6n se agit6 vigorosamente y se

30

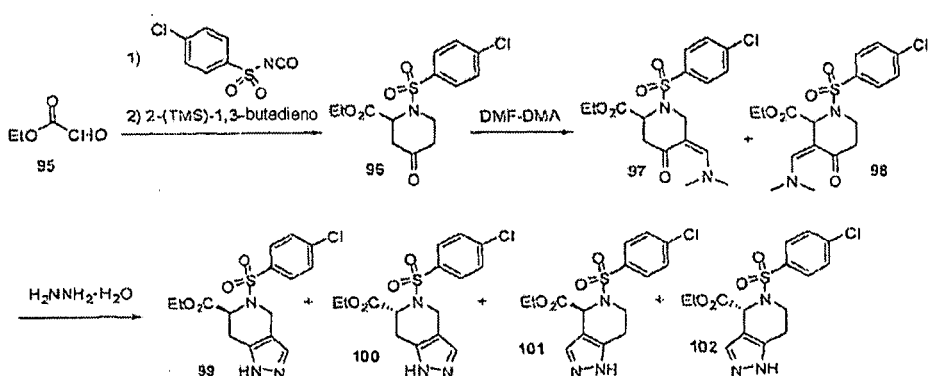
mantuvo bajo una atmósfera de hidrógeno (60 psi, 413.64 kPa) durante 90 h. El catalizador se removió por filtración a través de Celite y el filtrado se evaporó a 3 mmHg/40°C. El residuo (ca. 5.2 g) se usó sin purificación adicional.

5

Síntesis de trans-1-(4-clorofenilsulfonil)-2,6-dimetilpiperidin-4-ona (94). trans-2,6-dimetilpiperidin-4-ona (93; 5.2 g, 39 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se adicionó trietilamina (22 mL, 155 mmol). La solución se agitó y se trató con cloruro de 4-clorobencensulfonilo (9.2 g, 43 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h y después se dividió entre agua (300 mL) y CH₂Cl₂ (300 mL). La capa orgánica se lavó con ácido cítrico 0.2 N, agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (6.7 g) se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con una mezcla de EtOAc-hexano (1:3) para producir 3.6 g (35%, 2 etapas) de producto 94.

Ejemplo 11

20



25

Síntesis de 1-(4-clorofenilsulfonil)-4-oxopiperidin-2-carboxilato de etilo (96). Una solución de glioxalato de etilo 95 (4.5 mL, 23 mmol) y sulfonilisocianato de 4-clorobenceno (5.0 g, 23 mmol) en tolueno (60 mL) se calentó a reflujo durante 36 horas. La mezcla de reacción se enfrió a

30

temperatura ambiente y se adicionó 2-(trimetilsilil)-1,3-butadieno (3.3 g, 23 mmol). La reacción se calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (5% EtOAc/hexanos) para proporcionar 1.05 g (13%) 96 como un aceite beige. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.73 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 4.87 (d, 1H), 4.76-4.75 (m, 1H), 4.17-3.76 (m, 5H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.12 (t, 3H).

10 Síntesis de 1-(4-clorofenilsulfonil)-5-((dimetilamino)metilen)-4-oxopiperidin-2-carboxilato de etilo y 1-(4-clorofenilsulfonil)-3-((dimetilamino)metilen)-4-oxopiperidin-2-carboxilato de etilo (97, 98). El compuesto 96 (0.82 g, 2.4 mmol) se disolvió en DMF-DMA (10 mL) y se
15 calentó a 40°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para producir 900 mg (94%) de una mezcla de los compuestos 97 y 98 como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

20 Síntesis de 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de (rel S)-etilo, 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de (rel R), 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]-4-piridin-carboxilato de (rel S)-etilo y 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de (rel R)-etilo (99, 100, 101, 102).
25 Un matraz se cargó con los compuestos 97 y 98 (900 mg, 2.24
30 mmol) en ácido acético (5 mL). Se adicionó hidrazina

hidratada (0.194 mL, 4.0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se colocó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para producir 0.55 g de material crudo como una mezcla de los regioisómeros. El residuo se purificó por HPLC usando el método [2] para proporcionar los compuestos 99, 100, 101 y 102.

10

5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]-piridin-6-carboxilato de etilo (Enantiómeros A y B) ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.03-3.85 (m, 2H), 3.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 15.9, 6.6 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.04 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS (m/z) 376.0 (M+H)⁺.

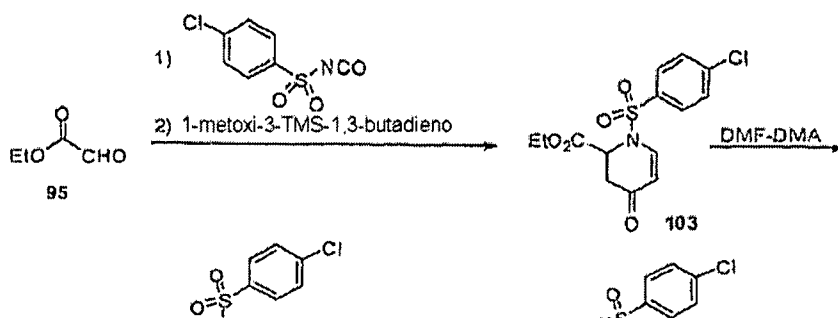
20

5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo (Enantiómeros A y B).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.11-4.06 (m, 3H), 3.57-3.47 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (m/z) 370.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

30



5

Síntesis de 1-(4-clorofenilsulfonil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-carboxilato de etilo (103). Una solución de glioxalato de etilo (27 mL, 0.14 mol) y sulfonilisocianato de 4-clorobenceno (20 mL, 0.14 mol) en tolueno (300 mL) se calentó a reflujo durante 60 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó 1-metoxi-3-trimetilsilil-1,3-butadieno (27 mL, 0.14 mol). La reacción se calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (20% EtOAc/hexanos) para producir 16.0 g (34%) del compuesto 103 como un aceite amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.81 (d, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 5.40 (d, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 3H), 2.86-2.81 (m, 2H), 1.16 (t, 3H).

20

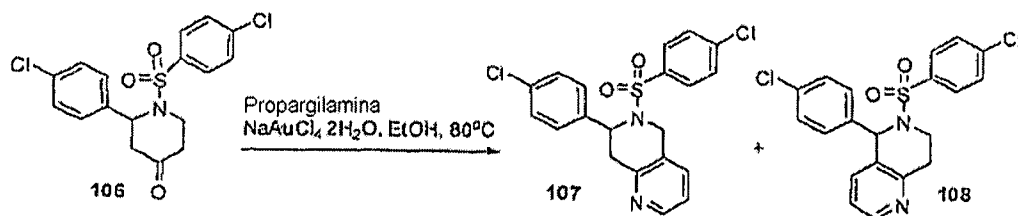
Síntesis de 1-(4-clorofenilsulfonil)-3-((dimetillamino)metilen)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-carboxilato de etilo (104). El compuesto 103 (5.0 g, 15 mmol) se disolvió en DMF-DMA (20 mL) y se calentó a 100°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para producir el compuesto 104 como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

Síntesis de 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo (105). Un

30

matraz se cargó con el compuesto 104 (5.8 g, 14.6 mmol), ácido acético (10 mL) y EtOH (10 mL). Se adicionó hidrazina hidratada (1.4 mL, 30 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se colocó en EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo* para producir el material crudo que se purificó por cromatografía instantánea (50% EtOAc/hexanos) para producir 1.63 g (30%) del compuesto 105 como una espuma amarilla. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.48-7.41 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 1H), 5.96-5.93 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.13-4.11 (m, 2H), 1.24- 1.18 (m, 3H; MS (m/z) 368.0 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 13



Síntesis de 7-(4-clorofenil)-6-(4-clorofenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina y 5-(4-clorofenil)-6-(4-clorofenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (107, 108). Un tubo sellado se cargó con el compuesto 106 (177 mg, 0.46 mmol), propargilamina (59 µL, 0.92 mmol), NaAuCl₄·H₂O (4.5 mg, 0.012 mmol) y EtOH (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 6.5 horas. La reacción enfriada se filtró, se concentró y el residuo se colocó en CH₂Cl₂. La porción orgánica se lavó con HCl 1.0 N (3 x 10 ml), agua (1 x 10 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 10 ml), salmuera (1 x 10 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el

producto crudo. La purificación por TLC preparativa eluyendo con hexanos/EtOAc 2:1 produjo 37 mg del regioisómero menos polar 107 (TLC: EtOAc/hexanos 1:1, R_f = 0.38) y 34 mg del regioisómero más polar 108 (TLC: EtOAc/hexanos 1:1, R_f = 0.25).

5 5-(4-Clorofenil)-6-(4-clorofenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8.46-8.44 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.80, 2H), 7.31-7.25 (m, 5H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 10 3.38-3.28 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H); MS (m/z) 419.0 ($M+H$) $^+$.

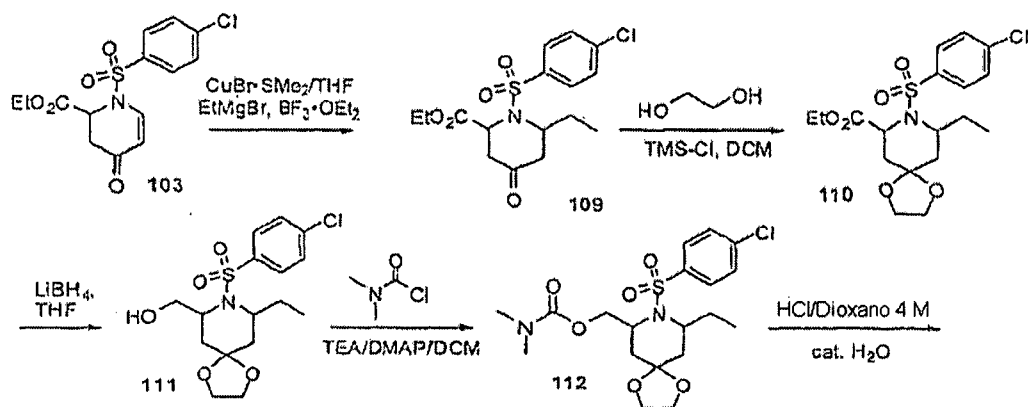
7-(4-Clorofenil)-6-(4-clorofenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8.42 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28-7.08 (m, 6H), 5.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 15 17.0 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 17.4, 2.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 17.5, 6.6 Hz, 1H); MS (m/z) 419.0 ($M-H-I$) $^+$.

20

25

Ejemplo 14

30



5

10

Síntesis de 1-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4-oxopiperidin-2-carboxilato de etilo (109). CuBr₂·SMe₂ (19.13 g, 93.1 mmol) se colocó en un matraz secado a la flama junto con THF (250 ml). La mezcla se enfrió a -78°C y se adicionó lentamente bromuro de etilmagnesio (31 ml, 3.0 M en éter, 93.1 mmol). La reacción se agitó durante 45 minutos bajo nitrógeno. Se adicionó dimetil eterato de trifluoruro de boro (11.7 ml, 93.1 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. 1-(4-clorofenilsulfonil)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-carboxilato de etilo (103; 8.0 g, 23.3 mmol) se adicionó por medio de una bomba de jeringa durante un periodo de 2 horas mientras se mantenía a una temperatura del baño de -78°C. La reacción se agitó durante 4 horas y se apagó con una solución 1:1 de NH₄Cl/NH₄OH al 2%. Una cantidad igual de EtOAc y agua se adicionó y la mezcla se filtró para remover los sólidos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con dos porciones más de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y

se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir un aceite incoloro (7.74 g). El material se purificó por cromatografía de columna usando gradientes de EtOAc/hexanos para producir 5.84 g (67%) de una mezcla de isómeros cis/trans (4:96).

Síntesis de 8-(4-clorofenilsulfonil)-9-etil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-carboxilato de etilo (110). 1-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4-oxopiperidin-2-carboxilato de etilo (109; 5.31 g, 14.2 mmol), TMSCI (5.41 ml, 42.6 mmol), y etilenglicol (3.96 ml, 71.0 mmol) se adicionaron a CH_2Cl_2 (50 mL) y se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se colocó en porciones iguales de EtOAc y agua. La capa acuosa se lavó con varias porciones más de EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar 5.67 g (96%) de una mezcla de isómeros cis/trans (4:96) como un aceite claro que solidificó en reposo. El material se usó sin purificación adicional.

Síntesis de (8-(4-clorofenilsulfonil)-9-etil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-il)metanol (111). 8-(4-clorofenilsulfonil)-9-etil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-carboxilato de etilo (110; 2.47 g, 5.92 mmol) y borohidruro de litio (4.7 ml, 2.0 M en THF, 9.48 mmol) se adicionaron a THF (15 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas bajo nitrógeno a temperatura ambiente lo que condujo sólo a una conversión de 25% al alcohol deseado. El borohidruro de sodio sólido se usó en porciones equivalentes y la reacción se monitoreó hasta que el éster iniciador se consumió. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se adicionaron

porciones iguales de EtOAc y la sal de Rochelle. La capa acuosa se lavó con varias porciones más de EtOAc, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró para dar 2.44 g de aceite crudo. El material se purificó por cromatografía de columna usando
5 gradientes de EtOAc/hexanos para dar 1.26 g (57%) de un mezcla de isómeros cis/trans.

Síntesis de dimetilcarbamato de (8-(4-clorofenilsulfonil)-9-etil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-
10 il)metilo (112). (8-(4-Clorofenilsulfonil)-9-etil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-il)metanol (111; 1.19 g, 3.18 mmol) y trietilamina (2.21 ml, 15.9 mmol) se adicionaron a CH_2Cl_2 (15 ml) en un matraz secado a la flama y se colocó bajo N_2 . Se
adicionó DMAP (77.8 mg, 0.637 mmol) y la mezcla se agitó
15 durante 5 minutos. Se adicionó gota a gota cloruro de dimetilcarbamoilo (0.88 ml, 1.54 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se adicionaron porciones iguales de EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con varias porciones más de
20 EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaOH diluido, ácido cítrico al 10%, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir 940 mg de 112 como un aceite amarillo. El material se purificó por cromatografía de columna usando gradientes de EtOAc/hexanos
25 para producir 836 mg (59%) de una mezcla de isómeros cis/trans.

Síntesis de dimetilcarbamato de (1-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4-oxopiperidin-2-il)metilo (113).
30 dimetilcarbamato de (8-(4-Clorofenilsulfonil)-9-etil-1,4-

dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-7-il)metilo (112; 820 mg, 1.83 mmol) se disolvió en HCl 4M en dioxano (4 mL) y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se aisló el compuesto 113 como un aceite
5 crudo 113 (715 mg, 97%). El material se usó sin purificación adicional.

Síntesis de dimetilcarbamato de (1-(4-clorofenilsulfonil)-5-((dimetilamino)metilen)-6-etil-4-oxopiperidin-2-il)metilo y dimetilcarbamato de (1-(4-clorofenilsulfonil)-3-((dimetilamino)metilen)-6-etil-4-oxopiperidin-2-il)metilo (114, 115). dimetilcarbamato de (1-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4-oxopiperidin-2-il)metilo
10 (113; 0.69 g, 1.71 mmol) se disolvió en DMF-DMA (3.41 mL, 25.6 mmol) y se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se usó sin purificación adicional.

Síntesis de dimetilcarbamato de ((rel 4R,6R)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metilo, dimetilcarbamato de ((rel 4R,6S)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metilo, dimetilcarbamato de ((rel 4R,6R)-5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metilo y dimetilcarbamato de ((rel 4S,6R)-5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metilo (116, 117, 118, 119). Los compuestos 114 y 115 (780 mg de la etapa anterior, 1.71 mmol) se disolvieron en EtOH (6 mL) y ácido
25 acético (0.25 mL). Se adicionó gota a gota hidrazina
30

hidratada (0.41 mL, 8.55 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material crudo (600 mg) se purificó por HPLC usando el Método [1] para dar 118 (16.8 mg), 119 (7.6 mg), 116 (49.4 mg) y 117 (5.6 mg).

Dimetilcarbamato de cis-(5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metilo

^1H -RMN (CDCl_3) δ 7.74 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.41 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.38 (dd, 1H, $J = 11.9$ Hz), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.60 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 2.29 (d, 1H, $J = 16.4$ Hz), 1.58 (m, 1H, $J = 7.2$ Hz), 1.47 (m, 1H, $J = 7.2$ Hz), 1.02 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); 427.1.

Dimetilcarbamato de cis-(5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metilo

^1H -RMN (CDCl_3) δ 7.74 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.57 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.34 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.21 (dd, 1H, $J = 5.1$ Hz), 3.59 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H, $J = 4.0$ Hz), 2.68 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz), 2.11 (m, 1H, $J = 7.0$ Hz), 1.87 (m, 1H, $J = 7.0$ Hz), 0.98 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz); MS (m/z) 427.1 ($M+H$) $^+$.

Dimetilcarbamato de trans-(5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metilo

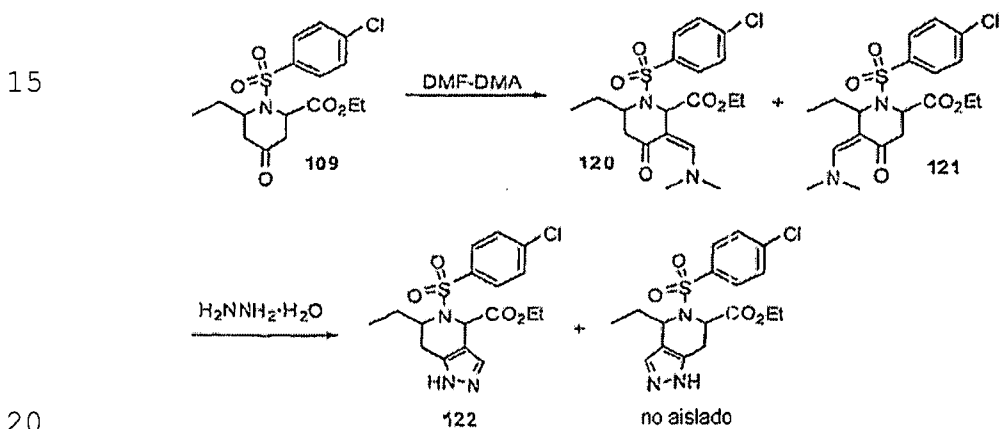
^1H -RMN (CDCl_3) δ 7.67 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.51 (s, 1H), 7.37 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.85 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.32 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.19 (dd, 1H, $J = 5.1$ Hz), 3.63 (m,

1H), 2.94 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.84 (dd, 1H, J = 5.0 Hz), 2.70 (dd, 1H, J = 10.0 Hz), 1.87 (m, 2H, J = 7.0 Hz), 0.85 (t, 3H, J = 7.0 Hz); MS (m/z) 427.1 (M+H)⁺.

5 Dimetilcarbamato de trans-(5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metilo

¹H-RMN (CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 6.49 (br s, 1H), 5.33 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 3.40 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 10 3.07 (s, 3H), 2.96-2.79 (m, 2H), 1.57 (m, 2H, J = 7.2 Hz), 0.86 (t, 3H, J = 7.2 Hz); MS (m/z) 427.0 (M+H)⁺.

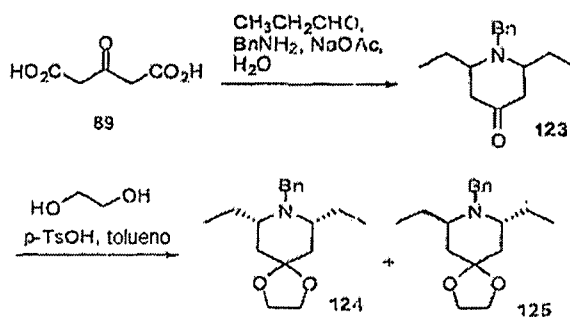
Ejemplo 15



Síntesis de 1-(4-clorofenilsulfonil)-3-((dimetilamino)metilen)-6-etil-4-oxopiperidin-2-carboxilato de etilo y 1-(4-clorofenilsulfonil)-5-((dimetilamino)metilen)-6-etil-4-oxopiperidin-2-carboxilato de etilo (120. 121). 1-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4-oxopiperidin-2-carboxilato de etilo (109; 0.32 g, 0.86 mmol) se disolvió en DMF-DMA (1.71 mL, 12.8 mmol) y se calentó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir una mezcla de los compuestos 120 y 121 que se usó sin purificación adicional.

Síntesis de 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato (122). Una mezcla de los compuestos 120 y 121 (352 mg, 0.82 mmol) se disolvió en EtOH (3 mL) y ácido acético (0.25 mL). Se adicionó gota a gota hidrazina hidratada (0.20 mL, 4.11 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el material crudo se purificó por HPLC para producir 78 mg (28%) del compuesto 122. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7.91 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.75 (s, 1H), 4.24 (m, 4H), 2.65 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 2.42 (dd, 1H, $J = 6.8$ Hz), 1.53 (m, 1H), 1.32 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz), 1.25 (m, 1H), .90 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz); MS (m/z) 398.0 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 16



Síntesis de 1-bencil-2,6-dietilpiperidin-4-ona (123). Un matraz de fondo redondo de 1L, de 3 cuellos, equipado con un agitador mecánico, condensador de reflujo, termómetro y embudo de adición se cargó con una solución de propionaldehído (25.3 g, 0.4 mol) en agua (150 mL) y se agitó. La solución se enfrió en un baño de hielo a 5°C. La solución se trató con clorhidrato de bencilamina (37.2 g, 0.26 mol) y se agitó a 5°C durante 30 min. El ácido

acetondicarboxílico sólido 89 (31.6 g, 0.2 mol) se adicionó a 5°C, seguido dentro de 5 minutos con una solución de acetato de sodio (7.65 g, 0.093 mol) en agua (60 mL). La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora y después se dejó
5 calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 70 horas. Se adicionó CH₂Cl₂ (350 mL) y el pH de la mezcla se ajustó a 9 por la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio sólido. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (300 mL). Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato
10 de sodio saturado (200 mL), agua (200 mL), salmuera (200 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se filtró y se evaporó para dar un líquido café, ca. 57 g. Éste se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL) y se filtró a través de un tapón de alúmina básica (ca. 3 x 2 pulgadas, 7.61 x 5.08 cm), lavando
15 con CH₂Cl₂ (1 L). Los filtrados combinados se evaporaron para dar el producto 123 como un líquido anaranjado claro, 50.1 g, que se usó sin purificación adicional.

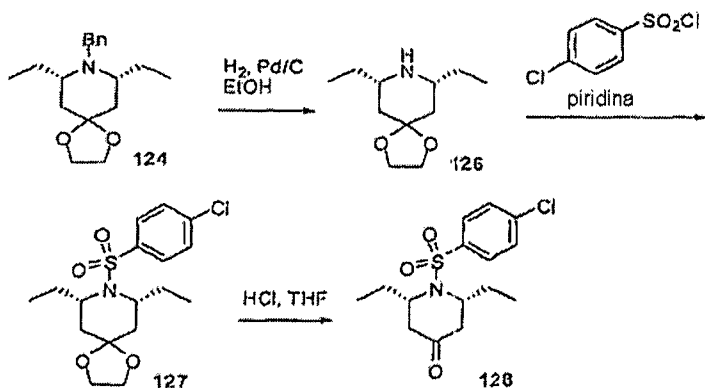
Síntesis de (rel 7R,9S)-8-bencil-7,9-dietil-1,4-dioxa-8-
20 azaspiro[4.5]decano y (rel 7R,9R)-8-bencil-7,9-dietil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (124, 125). 1-Bencil-2,6-dietilpiperidin-4-ona (123; 11.5 g, 46.7 mmol) se disolvió en tolueno (400 mL) y se colocó en un matraz de fondo redondo de 1L de 3 cuellos, equipado con un agitador mecánico,
25 termómetro, trampa Dean-Stark y condensador de reflujo. La solución se trató con etilenglicol anhidro (13.5 mL, 240 mmol) y ácido p-toluensulfónico (9.0 g, 53 mmol). La solución oscura resultante se sometió a reflujo durante 8 h, mientras que la trampa se drenó varias veces. La solución se enfrió,
30 se diluyó con EtOAc (500 mL) y se neutralizó con carbonato de

sodio acuoso saturado a pH 9. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (250 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (250 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄. La solución se filtró y se evaporó para dar 19 g de un líquido café oscuro. Los productos isoméricos se separaron por cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexano (1:9). El primer compuesto eluyente se identificó como trans-N-bencil-7,9-dietil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (125), rendimiento 5.45 g (40%), el segundo compuesto eluyente se identificó como cis-N-bencil-7,9-dietil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (124). rendimiento 7.78 g (57%).

Ejemplo 17

15

20



Síntesis de (rel 7R,9S)-7,9-dietil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (126). El cis-N-bencil-7,9-dietil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (124; 9.1 g, 31 mmol) se disolvió en EtOH (50 mL). Se adicionó el catalizador (5% de Pd/C, 3.0 g) y la suspensión se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (60 psi, 413.64 kPa) a temperatura ambiente durante 6 h. El catalizador se removi6 por filtración a través de Celite (1 x 1 pulgadas, 2.54 x 2.54 cm), enjuagando con EtOH (250 mL). Los filtrados combinados se evaporaron a

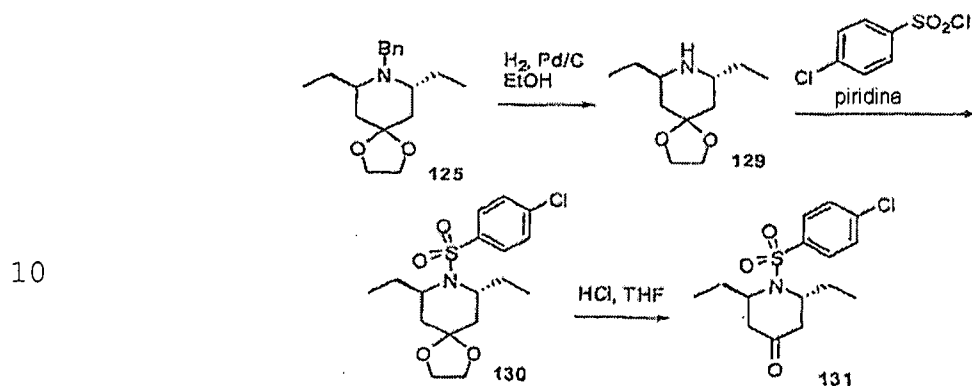
sequedad para dar el producto 126 como un líquido viscoso amarillo pálido, 6.1 g (>99% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional.

5 Síntesis de (rel 7R,9S)-8-(4-clorofenilsulfonil)-7,9-dietil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (127). El cis-7,9-dietil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano 126 (2.48 g, 12.5 mmol) se disolvió en piridina anhidra (10 mL). Se adicionó cloruro de 4-clorobencensulfonilo (8.3 g, 39.3 mmol) y la
10 solución se colocó en una ampolleta de vidrio de 20 mL equipada con una barra de agitación magnética, se selló bajo nitrógeno y se irradió en un reactor de microondas a 150°C durante 10 min. Los productos de las dos reacciones idénticas, como se describieron anteriormente, se combinaron,
15 se diluyeron con EtOAc (400 mL), se lavaron con agua (2 x 200 mL), ácido cítrico 0.2 N (2 x 200 mL), agua (200 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice,
20 eluyendo con una mezcla de EtOAc-hexano (1:9) para proporcionar 2.16 g (24%) del producto 127.

Síntesis de (rel 2S,6R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-2,6-dietilpiperidin-4-ona (128). El cis-8-(4-clorofenilsulfonil)-
25 7,9-dietil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (2.2 g, 5.88 mmol) se disolvió en THF (50 mL) y se trató con HCl acuoso concentrado (8 mL) a ambiente durante 18 h. Se adicionó EtOAc (250 mL), la capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). Los extractos combinados se lavaron con
30 agua (100 mL), bicarbonato de sodio acuoso, saturado (100 mL)

y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La solución se filtró y se evaporó para dar un producto aceitoso que solidificó en reposo, rendimiento 1.85 g (95%) del compuesto 128.

5 **Ejemplo 18**



Síntesis de (rel 7R,9R)-7,9-dietil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (129). El trans-N-bencil-7,9-dietil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (125; 6.5 g, 22 mmol) se disolvió en EtOH (50 mL). Se adicionó el catalizador (5% de Pd/C , 2.4 g) y la suspensión se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno (60 psi, 413.64 kPa) a temperatura ambiente durante 6 h. El catalizador se removi6 por filtración a través de Celite (1 x 1, 2.54 x 2.54 cm), enjuagando con EtOH (250 mL). Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad para dar el producto como un líquido viscoso amarillo pálido, 4.4 g (>99% de rendimiento) de los compuestos 129, que se usó sin purificación adicional.

25

Síntesis de (rel 7R,9R)-8-(4-clorofenilsulfonil)-7,9-dietil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (130). El trans-7,9-dietil-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (129; 3.6 g, 18 mmol) se disolvió en piridina anhidra (15 mL). Se adicionó cloruro de 4-clorobencensulfonilo (9.8 g, 47 mmol) y la solución se

30

colocó en una ampollita de vidrio de 20 mL equipada con una barra de agitación magnética, se selló bajo nitrógeno y se irradió en un reactor de microondas a 150°C durante 10 min. El producto se diluyó con EtOAc (300 mL), se lavó con agua (2 x 200 mL), ácido cítrico 0.2 N (2 x 200 mL), agua (200 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL) y se secó con Na₂SO₄ anhidro. La solución se filtró y se evaporó, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de EtOAc-hexano (1:9) para proporcionar 3.8 g (57%) del producto 130.

Síntesis de (rel 2R,6R)-1-(4-clorofenilsulfonil)-2,6-dietilpiperidin-4-ona (131).

El trans-8-(4-clorofenilsulfonil)-7,9-dietil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (130; 3.7 g, 10 mmol) se disolvió en THF (80 mL) y se trató con HCl acuoso concentrado (10 mL) a ambiente durante 18 h. Se adicionó EtOAc (250 mL), la capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se filtró y se evaporó para dar un producto aceitoso, que solidificó en reposo para producir 2.55 g (77%) de producto.

25 Ejemplo 19

6-Bencil-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

Preparado como se describe para el compuesto 55 en el Ejemplo 1 usando 2-(fenilmetil)-4-piperidinona.

30 ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H),

7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 4.86 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.68 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.73 (m, 4H), MS (m/z) 388.1 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 20

5(4-clorofenilsulfonil)-6-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

2-isopropil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, preparado como se describió para el compuesto 67 en el
10 Ejemplo 3 usando cloruro de isopropilmagnesio, se formiló y se trató con hidrazina hidratada como se describió para el compuesto 50 en el Ejemplo 1 para dar 6-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo. Este compuesto después se desprotegió y se trató con
15 cloruro de 4-clorofenilsulfonilo seguido de NaOH como se describió anteriormente para el compuesto 52 en el Ejemplo 1.

¹H RMN (CDCl₃) δ 7.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.84 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.85
20 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 16.2, 6.0$ Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), MS (m/z) 340.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

25 5-{4-clorofenilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, preparado como se describió para el compuesto 67 en el Ejemplo, usando bromuro de 4-fluorofenilmagnesio, se
30 formiló y se trató con hidrazina hidratada como se describe

para el compuesto 50 en el Ejemplo 1 para dar 6-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo. Este compuesto después se desprotegió y se trató con cloruro de 4-clorofenilsulfonilo seguido de NaOH como se describió para el compuesto 52 en el Ejemplo 1.

^1H RMN (CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 5.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 16.5$, 6.6 Hz, 1H), MS (m/z) 392.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 22

6-(4-Clorofenil)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina. 2-(4-clorofenil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, 67, se formiló y se trató con hidrazina hidratada como se describió para los compuestos 50 y 51 en el Ejemplo 1 para dar 6-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-1 H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo que después se desprotegió y se sulfoniló como se describió para el compuesto 84 en el Ejemplo 7. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 15.90$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 16.50$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 16.50$, 6.6 Hz, 1H), MS (m/z) 408.0, ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 23

6-(4-Clorofenil)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Enantiómeros A y B). 2-(4-clorofenil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, 67,

se formiló y se trató con hidrazina hidratada como se describió para los compuestos 50 y 51 en el Ejemplo 1 para dar 6-(4-clorofenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo que después se desprotegió y se sulfoniló como se describe para el compuesto 84 en el Ejemplo 7. Los enantiómeros se separaron por HPLC usando el Método [2].

^1H RMN (CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 15.90$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 16.50$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 16.50, 6.6$ Hz, 1H); MS (m/z) 408.0, ($M+H$) $^+$.

15 Ejemplo 24

5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(3,5-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

2-(3,5-difluorofenil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, preparado como se describe para el compuesto 67 en el Ejemplo 3 usando bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio, se formiló y se trató con hidrazina hidratada como se describió para el compuesto 50 en el Ejemplo 1 para dar 6-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo. Este compuesto después se desprotegió y se trató con cloruro de 4-clorofenilsulfonilo seguido de NaOH como se describió para el compuesto 52 en el Ejemplo 1.

^1H RMN (CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.71-6.65 (m, 1H), 5.56 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H),

2.90 (dd, J = 16.5, 6.6 Hz, 1H).

Ejemplo 25

5- (5-Clorotiofen-2-ilsulfonil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina. Se preparó como se describió en el Ejemplo 1 usando cloruro de 5-cloro-2-tiofensulfonilo. MS (m/z) 410.0, (M+H)⁺.

Ejemplo 26

5- (4-Clorofenilsulfonil)-6- (3,5-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Enantiómeros A y B). 2- (3,5-difluorofenil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, preparado como se describe para el compuesto 67 en el Ejemplo 3 usando bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio, se formiló y se trató con hidrazina hidratada como se describió para el compuesto 50 en el Ejemplo 1 para dar 6-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo. Este compuesto después se desprotegió y se trató con cloruro de 4-clorofenilsulfonilo seguido de NaOH como se describió para el compuesto 52 en el Ejemplo 1. Los enantiómeros se separaron usando el Método de HPLC [2]. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H). 6.72-6.65 (m, 1H), 5.56 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H) MS (m/z) 410.0, (M+H)⁺.

Ejemplo 27

5- (4-Clorofenilsulfonil)-6- (3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina. 2- (3-fluorofenil)-4-

oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, preparado como se describió para el compuesto 67 en el Ejemplo 3 usando bromuro de (3-fluorofenil)magnesio, se formiló y se trató con hidrazina hidratada como se describe para el compuesto 50 en el Ejemplo 1 para dar 6-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo. Este compuesto después se desprotegió y se trató con cloruro de 4-clorofenilsulfonilo seguido de NaOH como se describió para el compuesto 52 en el Ejemplo 1.

¹H RMN (CDCl₃) δ 7.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 5.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 18.0, 6.0 Hz, 1H); MS (m/z) 392.0, (M+H)⁺.

Ejemplo 28

5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Enantiómeros A y B). 2-(4-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, preparado como se describió para el compuesto 67 en el Ejemplo usando bromuro de 4-fluorofenilmagnesio, se formiló y se trató con hidrazina hidratada como se describe para el compuesto 50 en el Ejemplo 1 para dar 6-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo. Este compuesto después se desprotegió y se trató con cloruro de 4-clorofenilsulfonilo seguido de NaOH como se describe para el compuesto 52 en el Ejemplo 1. Los enantiómeros se separaron usando el método de HPLC [2]. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 5.61 (d, J =

6.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.5, 6.6 Hz, 1H); MS (m/z) 392.0 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 29**

5-(4-Clorofenilsulfonil)-6-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

2-isopropil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, preparado como se describe para el compuesto 67 en el Ejemplo 3 usando cloruro de isopropilmagnesio, se formiló y se trató con hidrazina hidratada como se describe para el compuesto 50 en el Ejemplo 1 para dar 6-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo. Este compuesto después se desprotegió y se trató con cloruro de 4-clorofenilsulfonilo de NaOH como se describe para el compuesto 52 en el Ejemplo 1. Los enantiómeros se separaron usando el Método de HPLC [2].

¹H RMN (CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.84 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 16.2, 6.0 Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (m/z) 436.1 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 30**

5-(4-Clorofenilsulfonil)-6-(3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Enantiómeros A y B)

2-Isopropil-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, preparado como se describe para el compuesto 67 en el Ejemplo 3 usando cloruro de isopropilmagnesio, se formiló y se trató

con hidrazina hidratada como se describe para el compuesto 50 en Ejemplo 1 para dar 6-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo. Este compuesto después se desprotegió y se trató con cloruro de 4-clorofenilsulfonilo seguido de NaOH como se describe para el compuesto 52 en el Ejemplo 1. Los enantiómeros se separaron usando el método de HPLC [2]. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.84 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 16.2, 6.0 Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS (m/z) 436.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 31

5-(4-Clorofenilsulfonil)-6-(3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Enantiómeros A y B) 2-(3-fluorofenil)-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, preparado como se describe para el compuesto 67 en el Ejemplo 3 usando bromuro de (3-fluorofenil)magnesio, se formiló y se trató con hidrazina hidratada como se describe para el compuesto 50 en el Ejemplo 1 para dar 6-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de bencilo. Este compuesto después se desprotegió y se trató con cloruro de 4-clorofenilsulfonilo seguido de NaOH como se describe para el compuesto 52 en el Ejemplo 1. Los enantiómeros se separaron usando el Método de HPLC [2]. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 5.59 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 16.5

Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.8, 6.6 Hz, 1H); MS (m/z) 392.1 (M+H)⁺.

Ejemplo 32

5 cis-6-(clorofenil)-5-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

Preparada como se describe para el compuesto 88 en el Ejemplo 7 usando el compuesto 85.

¹H RMN (CDCl₃) δ 7.43 (s, 1H), 7.19 (s, 4H), 7.11 (d, J =
10 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 15.5, 10.5 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 15.5, 3.9 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (m/z) 436.0 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 33

trans-5-(4-Clorofenilsulfonil)-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

Trans-1-(4-Clorofenilsulfonil)-2,6-dimetilpiperidin-4-
20 ona (94) se trató con DMF-DMA seguido de hidrazina hidratada como se describe para el compuesto 71 en el Ejemplo 4. ¹H-RMN (CD₃OD) δ 7.81-7.79 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 5.38 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.20-4.13, (m, 1H), 2.78 (dd, J = 16.2, 4.4 Hz, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 6H); MS (m/z) 326.0 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 34

cis-5-(4-Clorofenilsulfonil)-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

cis-1-(4-Clorofenilsulfonil)-2,6-dimetilpiperidin-4-ona
30 (92) se trató con DMF-DMA seguido de hidrazina hidratada como

se describe para el compuesto 71 en el Ejemplo 4. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 7.88-7.79 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 3H), 5.36 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 15.9, 4.4 Hz, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 6H); MS (m/z) 436.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5

Ejemplo 35

5-(4-Clorofenilsulfonil)-6-(piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina y 5-(4-clorofenilsulfonil)-4-(piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

Preparada como se describe en el Ejemplo 4 usando piridin-3-carboxaldehído.

^1H RMN (CD_3OD) δ 8.93 (S_1 1H), 8.68-8.56 (m, 4H, 8.38-8.35 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.86-7.75 (m, 4H), 7.55-7.51 (m, 5H), 7.40-7.30 (m, 2H), 6.56 (s, 0.5H), 5.86-5.83 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 1.5H); MS (m/z) 375.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 36

5-(4-Clorofenilsulfonil)-6-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina y 5-(4-clorofenilsulfonil)-4-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

Preparada como se describe en el Ejemplo 4 usando piridin-4-carboxaldehído.

^1H RMN (CD_3OD) δ 8.44 (bs, 3H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 5.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.94 (d, 16.3 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 16.6, 6.3 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 21.0 Hz, 1H); MS (m/z) 375.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

Ejemplo 37

cis-5-(4-Clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

Preparada como se describe para el compuesto 122 en el
5 Ejemplo 15 usando el compuesto 128. ^1H RMN (CDCl_3) 6.9.05 (bs, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 6.9, 14.3$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 6.6, 16.5$ Hz, 1H), 1.93 (septeto, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.78 (septeto, $J =$
10 6.9 Hz, 1H), 1.58 (septeto, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.44 (septeto, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); MS (m/z) 354.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 38

15 cis-5-(4-Clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Enantiómeros A y B)

Preparada como se describe para el compuesto 122 en el
Ejemplo 15 usando el compuesto 128 seguido de separación por
HPLC de los enantiómeros usando el Método [2].

20 ^1H RMN (CDCl_3) δ 9.05 (bs, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 6.9, 14.3$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 6.6, 16.5$ Hz, 1H), 1.93 (septeto, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.78 (septeto, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.58 (septeto, $J =$
25 7.5 Hz, 1H), 1.44 (septeto, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); MS (m/z) 354.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 39

Trans-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina. Preparada como se
30

describe para el compuesto 122 en el Ejemplo 15 usando el compuesto 131. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 5.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.51- 3.44 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 3.9, 15.9$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 11.4, 15.9$ Hz, 1H), 2.22 (septeto, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.02-0.97 (m, 6H); MS (m/z) 354.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 40

5-(4-Clorofenilsulfonil)-6-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona

Preparada por oxidación de $\text{CrO}_3/\text{H}_5\text{IO}_6$ de 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina. Ver Yamazaki, S. Org. Lett. 1999, 1(13), 2129.

^1H RMN (CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.49 (s, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.02-4.94 (m, 1H), 3.20 (dd, $J = 5.7, 13.5$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 1.5, 16.5$ Hz, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H), 0.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H); MS (m/z) 340.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 41

(5-(4-Clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin)metanol

Preparado por reducción del éster 100 como se describe para el compuesto 110 en el Ejemplo 14. ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.48-7.45 (m, 3H), 5.10 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 15.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 1H), 2.52 (dd, $J = 16.2, 3.9$ Hz, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), MS (m/z) 328.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 42

Trans-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Enantiómeros A y B)

Preparada como se describe para el compuesto 122 en el
5 Ejemplo 15 usando el compuesto 131 seguido de separación por HPLC de los enantiómeros usando el Método [2].

^1H RMN (CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 5.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.51- 3.44 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 3.9, 15.9$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 11.4, 15.9$ Hz, 1H), 2.22
10 (septeto, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.02-0.97 (m, 6H); MS (m/z) 354.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 43

5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
15 pirazolo[4,3-c]piridin-4,6-dicarboxilato de cis-dietilo

Preparada por sulfonilación de dimetil éster del ácido cis-4-oxo-2,6-piperidindicarboxílico (Hermann, K.; Dreiding, A. S. Helvetica Chimica Acta 1976, 59(2), 626-42) seguido de formilación y formación de pirazol como se muestra en el
20 Ejemplo 1.

^1H RMN (CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.18 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 6.6, 16.2$ Hz, 1H); MS (m/z) 413.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25

Ejemplo 44

cis-(5-(4-Clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4,6-diil)dimetanol

Preparado por reducción de 5-(4-clorofenilsulfonil)-
30 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4,6-

dicarboxilato de cis-dietilo usando LiBH_4 como se muestra en el Ejemplo 14. ^1H RMN (DMSO) δ 12.49 (bs, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (bs, 1H), 5.12 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.98-4.79 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 3H), 2.72 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 5.9, 16.1 Hz, 1H); MS (m/z) 358.1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 45

10 Dimetilcarbamato de (5-(4-Clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metilo

Preparado por tratamiento de (5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metanol con cloruro de dimetilcarbamilato como se describe para el
15 compuesto 111 el en Ejemplo 14.

^1H -RMN (CD_3OD) δ 7.80 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 5.41 (dd, 1H, J = 4.6, 8.8 Hz), 4.29-4.13 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.56 (dd, 1H, J = 4.6, 16.3 Hz), 2.32 (m, 1H); MS (m/z)
20 399.1 (M+H) $^+$.

Ejemplo 46

cis-5-(4-Clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona (Enantiómeros A y B)

25 Preparada como se describió en el Ejemplo 2 seguido de separación de los enantiómeros usando el método de HPLC [2].

^1H RMN (CDCl_3) δ 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 6.6, 9.9 Hz, 1H), 2.11-1.75 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 6H);
30 MS (m/z) 368.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 47

cis-4,6-dietil-5-(piridin-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

5 Preparada por el tratamiento de 2,6-dietil-1-(piridin-2-ilsulfonil)piperidin-4-ona, que se preparó por sulfonilación del compuesto 126 usando clorhidrato de cloruro de piridin-2-sulfonilo seguido de desprotección como se muestra en el Ejemplo 17, con DMF-DMA seguido de formación de pirazol
10 usando hidrazina hidratada como se muestra en el Ejemplo 15.

^1H -RMN (CDCl_3) δ 8.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 4.96 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 2.55-2.54 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H),
15 1.51-1.42 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (m/z) 321.1 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 48

cis-4,6-Dietil-5-(4-fluorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina

20 Preparada por tratamiento de 2,6-dietil-1-(4-fluorofenilsulfonil)piperidin-4-ona, que se preparó por sulfonilación del compuesto 126 usando cloruro de 4-fluorobencensulfonilo seguido de desprotección como se muestra en el Ejemplo 17, con DMF-DMA seguido de formación de pirazol
25 usando hidrazina hidratada como se muestra en el Ejemplo 15.

^1H -RMN (CD_3OD) δ 7.81-7.76 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 4.98 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H),
30 2.51 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.95-1.93 (m, 1H),

1.81-1.78 (m, 1H), 1.64-1.62 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (t, J= 7.1 Hz, 3H) MS (m/z) 338.1 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 49

2-(5-(4-Clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)tiazol

Preparada como se describe para los compuestos 75 y 76 en el Ejemplo 4 usando 2-tiazolcarboxaldehído.

10 ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.93 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H); MS (m/z) 381.0 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 50

2-(5-(4-Clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-il)tiazol

Preparado como se describe para los compuestos 73 y 74

20 en el Ejemplo 4 usando 2-tiazolcarboxaldehído. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7.80-7.75 (m, 3H), 7.69 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.80 (s, 2H); MS (m/z) 381.0 (M+H)⁺.

25

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Prueba de señalización de Notch para inhibidores selectivos de secretasa gama

30 Una convergencia de la evidencia indica que el complejo de secretasa gama, comprendido de las subunidades de

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

Kisslinger and R. Kopan (1998). "Notch-1 signalling requires ligand-induced proteolytic release of intracellular domain." Nature 393(6683): 382-6). En particular, la señalización de Notch activa la transcripción del homólogo mamífero del mejorador de división de cabello del factor de transcripción de la *Drosophila* (Hes). La activación transcripcional de Hes1 se media por la de-represión de CBF1/RBPJk debido a la unión por NICD en el núcleo. Estos hecho se han explicado que desarrollan una prueba del gen reportero para la señalización de Notch Hsieh, J. J., T. Henkel, P. Salmon, E. Robey, M. G. Peterson and S. D. Hayward (1996). "Truncated mammalian Notch1 activates CBF1/RBPJk-repressed genes by a mechanism resembling that of Epstein-Barr virus EBNA2." Mol Cell Biol 16(3): 952-9; Lu, F. M. and S. E. Lux (1996). "Constitutively active human Notch1 binds to the transcription factor CBF1 and stimulates transcription through a promoter containing a CBF1-responsive element." Proc Natl Acad Sci USA 93(11): 5663-7).

Los inhibidores de la secretasa gama se han observado que bloquean la formación de NICD, e inhiben la señalización de Notch (De Strooper, B., W. Annaert, P. Cupers, P. Saftig, K. Craessaerts, J. S. Mumm, E. H. Schroeter, V. Schrijvers, M. S. Wolfe, W. J. Ray et al. (1999). "A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain." Nature 398(6727): 518-22). Debido a la importancia de la señalización Notch en la determinación de la muerte celular, y la diferenciación de tejido durante el desarrollo y en el adulto, la inhibición de la señalización Notch por los inhibidores de la secretasa gama se postula que es un factor limitante en su utilidad

terapéutica. Para identificar los inhibidores de la secretasa gama selectivos, se han empleado un gen reportero basado en la prueba de señalización Notch usando una construcción Notch1 de rata constitutivamente activo (ZEDN1) proporcionado por Dr Gerry Weinmaster, quien está en la Universidad de California en Los Angeles (UCLA) como se describe en Shawber, C, D. Nofziger, J. J. Hsieh, C. Lindsell, O. Bogler, D. Hayward and G. Weinmaster (1996). "Notch signaling inhibits muscle cell differentiation through a CBF1-independent pathway." Development 122(12): 3765-73 in combination with the CBF1 repressible Luciferase reporter gene 4xwtCBF1Luc (Hsieh, J. J., T. Henkel, P. Salmon, E. Robey, M. G. Peterson and S. D. Hayward (1996). "Truncated mammalian Notch1 activates CBF1/RBPJk-repressed genes by a mechanism resembling that of Epstein-Barr virus EBNA2." Mol Cell Biol 16(3): 952-9).

Cuando 4xwtCBF1 Luciferasa se co-transfecta con Notch δ E (ZEDN 1), la división de gama-secretasa de Notch δ E libera el dominio intracelular Notch (NICD), que transloca al núcleo y de-reprime la represión transcripcional mediada por CBF1, conduciendo a la transcripción del gen reportero de luciferasa. La actividad de luciferasa se prueba fácilmente en extractos celulares usando los kits comercialmente disponibles. La actividad del gen reportero se correlaciona directamente con la división de la secretasa gama de Notch δ E, y como tal, una reducción en la actividad de la Luciferasa proporciona una medida conveniente de la inhibición de la división de la secretasa gama de Notch δ E. Una comparación de los valores IC₅₀ de los compuestos para la inhibición de la señalización de Notch contra la inhibición de la producción

beta-amiloidea en las células 293sw se emplea para guiar en la selección de los compuestos que tienen la propiedad deseada de la inhibición potente de la síntesis beta-amiloidea con inhibición mínima de la señalización de Notch.

5 El compuesto 2a tiene un valor IC_{50} menor que 100 nM. El compuesto 7a tiene un valor IC_{50} menor de 50 nM. Los compuestos 1a, 3a, 4a, 5a y 6a tienen un valor IC_{50} menor que 25 nM.

10 Prueba de secretasa gama

La prueba de la enzima APP de la secretasa gama se diseñó para medir la división proteolítica específica de un sustrato de APP (proteína de fusión MBP-C125 Swe) en el sitio $A\beta_{40}$. La prueba usó un extracto purificado parcialmente de
15 las membranas de células IMR-32 como la preparación de enzima de secretasa gama y una proteína de fusión recombinante que contiene los 125 aminoácidos C terminales de la variante Sueca de APP (MBP-C125swe) como el sustrato. Esta prueba involucró dos etapas que comienzan con la reacción enzimática
20 que genera un producto de división que se capturó con un anticuerpo inmovilizado específico para el sitio $A\beta_{40}$ del neo-epítipo. El producto dividido capturado después se detectó en una prueba de ELISA interpuesta con un anticuerpo reportero biotinilado que es específico a $A\beta$ (17-28). La
25 fosfatasa alcalina enlazada a estreptavidina después se adicionó, lo que generaría una señal fluorescente proporcionada a la cantidad de producto dividido. Esta prueba se usó para descubrir inhibidores de moléculas pequeñas de la secretasa-gama

Materiales y Métodos:

En forma breve, se realizó una solución de 149 mg/ml de detergente BIGCHAP con agua a 42°C y después se giró durante 30 minutos a la misma temperatura. Esta solución calentada de
5 detergente BigCHAPS (N,N-Bis(3-D-glucanamidopropil)colamida) se usó para disolver el extracto de cerebro de tipo V (lípidos que contiene un mínimo de fosfatidiletanolamina al 40%) de Sigma (St. Louis, Mo.) a una concentración de 8 mg/ml. Esta solución que contiene BigCHAPS y lípidos a 8 mg/ml después se
10 diluye a 0.53 mg/ml de lípidos con soluciones pre-calentadas de Hepes y cloruro de sodio. Esta solución final que contiene el amortiguador Hepes, cloruro de sodio, detergente BigCHAPS y el lípidos se usa para crear soluciones de trabajo de secretasa gama (25 Unidades) y el sustrato MBP-C125 (0.05
15 mg/ml).

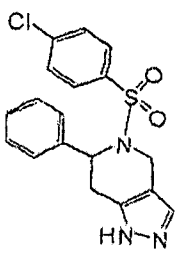
La secretasa gama después se adicionó a una placa de microtitulación de 96 pozos y después se incubó con diferentes concentraciones de inhibidor durante 30 minutos a 37°C. Después se adicionó el sustrato MBPC125 para iniciar la
20 reacción que correría durante dos horas a 37°C. La reacción se apagó con la adición de SDS hasta una concentración final de 0.1% y después 100 µl de la mezcla de reacción se transfirió a una placa de ELISA de captura y se incubó durante la noche a 4°C. La detección y la división del
25 producto se realizaron usando una prueba de ELISA interpuesta estándar y se cuantificó usando una curva estándar de seis puntos.

Resultados

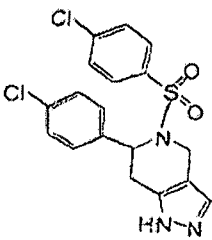
Los siguientes compuestos cuando se probaron como se
30 describió anteriormente exhibieron una inhibición con un IC₅₀

en un intervalo de 300 nM-150 nM (A), en un intervalo de 150 nM-50 nM (B) o de menor de 5 nM (C).

5

Estructura	Nombre del compuesto	γA PP
	5-(4-clorofenilsulfonil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	C

10

Estructura	Nombre del compuesto	γA PP
	6-bencil-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	B
	5-(4-clorofenilsulfonil)-6-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	C
	5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	C
	6-(4-clorofenil)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina Enantiómero A Enantiómero B	C A C

15

20

25

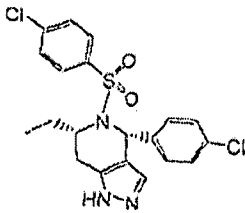
30

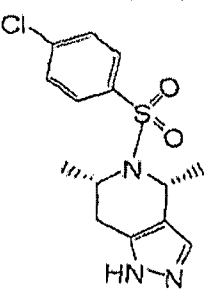
5

10

15

20

Estructura	Nombre del compuesto	YA PP
	5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(3-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	C
	5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	
	(4R,6S)-4-(4-clorofenil)-5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	C
	6-(4-clorofenil)-5-(4-clorofenilsulfonil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	A
	(4R,6R)-6-(4-clorofenil)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina.	C
	(4S,6S)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	C

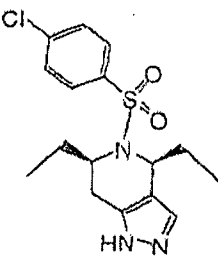
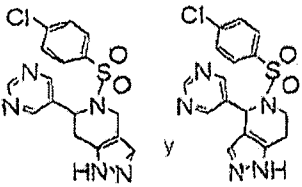
Estructura	Nombre del compuesto	Y A
		PP
5 	(4R,6S)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	C
10	7-(4-clorofenilsulfonil)-6-(4-clorofenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina	A
15	5-(4-clorofenil)-6-(4-clorofenilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina	C
	5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(piridin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	B
20	5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	A
	(4R,6S)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	C

5

10

15

20

Estructura	Nombre del compuesto	YA PP
	(4S,6R)-5-(4-clorofenilsulfonil)- 4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirazolo[4,3-c]piridina	B
	5-(4-clorofenilsulfonil)-6- (pirimidin-5-il)-4,5,6,7- tetrahidro-1H-pirazolo[4,3- c]piridina y 5-(4-cloro- bencensulfonil)-4-pirimidin-5-il- 4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirazolo[4,3-c]piridina	A
	5-(4-clorofenilsulfonil)-6- (pirimidin-5-il)-4,5,6,7- tetrahidro-1H-pirazolo[4,3- c]piridina Enantiómero A Enantiómero B	C C

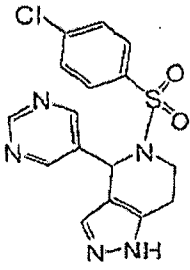
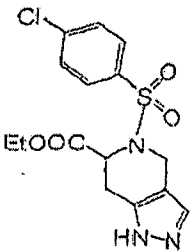
5

10

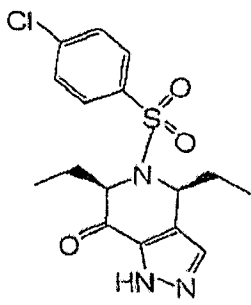
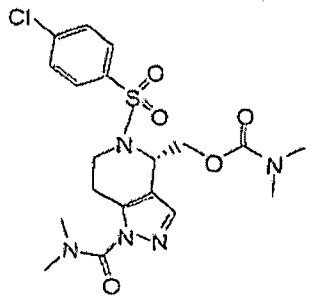
15

20

25

Estructura	Nombre del compuesto	YA PP
	5-(4-cloro-bencensulfonil)-4- pirimidin-5-il-4,5,6,7-tetrahidro- 1H-pirazolo[4,3-c]piridina Enantiómero A Enantiómero B	A C
	5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7- tetrahidro-1H-pirazolo[4,3- c]piridin-4-carboxilato de etilo Enantiómero A Enantiómero B	A C
	5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7- tetrahidro-1H-pirazolo[4,3- c]piridin-6-carboxilato de etilo	
	(4S,6S)-5-(4-clorofenilsulfonil)- 4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirazolo[4,3-c]piridina	A
	5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil- 6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3- c]piridin-4(5H)-ona	A

	Estructura	Nombre del compuesto	YA
			PP
5		(5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metanol Enantiómero A Enantiómero B	A
10		(4S,6S)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	C
15		5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona	C
20		(4R,6S)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona	C
		5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4,6-dicarboxilato de (4S,6R)-dietilo	B
		((4S,6R)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4,6-diil)dimetanol	A

Estructura	Nombre del compuesto	YA PP
	dimetilcarbamato de (S) - (5 - (4 - clorofenilsulfonil) - 4,5,6,7 - tetrahidro-1H-pirazolo[4,3 - c]piridin-4-il)metilo	A
	(4R,6S) - 5 - (4-clorofenilsulfonil) - 4,6-dietil-5,6-dihidro-1H- pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H) -ona	C
	(4S,6R) - 5 - (4-clorofenilsulfonil) - 4,6-dietil-5,6-dihidro-1H- pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H) -ona	A
	dimetilcarbamato de (S) - (5 - (4 - clorofenilsulfonil) - 1 - (dimetilcarbamoil) - 4,5,6,7 - tetrahidro-1H-pirazolo[4,3 - c]piridin-4-il)metilo	A
	(4R,6S) - 4,6-dietil-5 - (piridin-2 - ilsulfonil) - 4,5,6,7-tetrahidro-1H- pirazolo[4,3-c]piridina	B

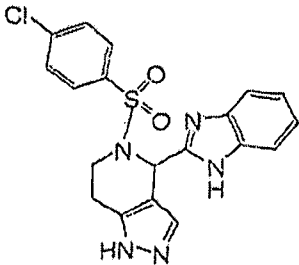
5

10

15

20

25

Estructura	Nombre del compuesto	γA PP
	4-(1H-Benzimidazol-2-il)-5-(4-cloro-bencensulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	A
	(4R,6S,Z)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona oxima	B
	5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo	C
	(4R,6S)-4,6-dietil-5-(4-fluorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina	C
	Dimetilcarbamato de ((4S,6S)-5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metilo	A

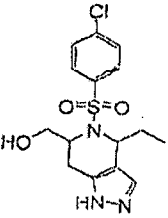
5

10

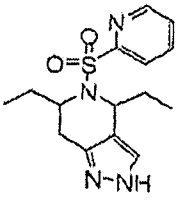
15

20

25

Estructura	Nombre del compuesto	YA PP
	Dimetilcarbamato de ((4S,6S)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metilo	C
	Dimetilcarbamato de ((4R,6S)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metilo	A
	Dimetilcarbamato de ((4S,6R)-5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metilo	A
	2-(5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)tiazol	A
	2-(5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tiazol	C
	5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metanol	C

30

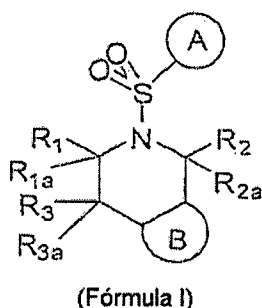
Estructura	Nombre del compuesto	γA
		PP
	4,6-diethyl-5-(piridin-2-ilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (enantiómero A)	B
	4,6-diethyl-5-(piridin-2-ilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (enantiómero B)	C

La invención y la forma y proceso para la elaboración y uso de esta, se describirán ahora en
5 términos completos, claros, concisos y exactos para permitir que cualquier persona experimentada en la técnica a la que pertenece, haga y use la misma. Se entenderá que lo anterior describe las modalidades preferidas de la invención y que pueden hacerse
10 modificaciones en la misma sin apartarse del espíritu y alcance de la invención como se establece en las reivindicaciones. Para visualizar particularmente y reivindicar en forma distinta el asunto relacionado considerado por la invención, las siguientes
15 reivindicaciones concluyen esta especificación.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula:

5



10 estereoisómeros, tautómeros, mezclas de estereoisómeros y/o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizados porque:

el anillo A es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde cada anillo se sustituye
 15 opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxilo, hidroxialquilo, CN, ariloxi, arilalquilo, -SO₂-(alquilo C₁-C₆), -NR'R'', alcanoilo C₁-C₆, alquilo C₀-C₃-C(O)OR',
 20 heteroarilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo o -SO₂-NR'R'', en donde

cada uno de R' y R'' es independientemente H o alquilo C₁-C₆ o R' y R'' con el átomo al que se enlazan pueden formar un anillo de 3-8 miembros que incluye opcionalmente un
 25 heteroátomo adicional, tales como N, O o S;

el anillo B es un anillo de heteroarilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con un grupo que es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo
 30 C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino

- C_1-C_6 , $-S(O)_{0-2}R'$, hidroxilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo
 C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , $-NR'C(O)R''$, $-NR'SO_2R''$, $-C(O)R'$, $-$
 CO_2R' , $-C(O)alquiloOC(O)R'$, $-C(O)NR'R''$, oxo, CN o alquilarilo
 C_0-C_1 , en donde el arilo se sustituye opcionalmente con 1-5
5 grupos seleccionados independientemente de halógeno, alquilo
 C_1-C_6 , $-C(O)OR'$, alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo, haloalcoxi,
hidroxilo, CN, NO_2 , ariloxi, $-S(O)_{0-2}-(alquilo\ C_1-C_6)$, $-$
 $C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, alcanilo C_1-C_6 , piridilo, fenilo, y $-$
 $SO_2NR'R''$; y
- 10 R_1 , R_{1a} , R_2 y R_{2a} , son independientemente hidrógeno,
halógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , en donde el grupo
alqueno se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos;
alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 alquilo
 C_1-C_6 , arilo, arilalquilo C_1-C_6 , heteroarilo, $-CO_2R'$, $CONR'R''$,
15 C_1-C_6 haloalquilo, en donde el grupo haloalquilo se sustituye
opcionalmente con alcoxi C_1-C_4 ; haloalcoxialquilo C_1-C_4 ,
hidroxialquilo C_1-C_6 , alcanilo C_2-C_6 , ariloxialquilo C_1-C_6 ,
heteroariloxialquilo C_1-C_6 , alquilo- $C_0-C_6-OC(O)NR'R''$,
hidroxilo o alquilo- $C_0-C_6-OC(O)-heterocicloalquilo$, en donde
20 cada grupo arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo se
sustituye opcionalmente con uno o más grupos que son
independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ,
alcanilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-$
 $C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-C(O)OR'$,
25 fenilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo,
piridilo, N-metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo,
oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo;
- R_3 y R_{3a} son independientemente hidrógeno, halógeno,
alquilo C_1-C_6 , OH o $NR'R''$;
- 30 R_1 y R_{1a} o R_2 y R_{2a} o R_3 y R_{3a} combinados forman $=O$ o $=N-$

OR, en donde R es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo (tal como fenilo) o arilalquilo (tal como bencilo o fenetilo); o

R₁ y R_{1a} o R₂ y R_{2a} o R₃ y R_{3a} junto con el carbono al que se enlazan forman un grupo cicloalquilo C₃-C₆ en donde uno de los carbonos se reemplaza opcionalmente con un heteroátomo seleccionado de N, O o S y en donde el anillo puede sustituirse opcionalmente con alquilo C₁-C₆; o

R₁ y R₃ forman un enlace doble.

2. Los compuestos o sales de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque:

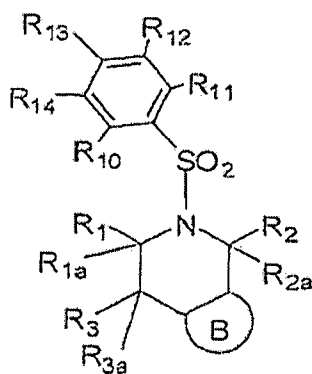
el anillo B es pirazolilo, imidazolilo, pirrolilo, triazolilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolilo, indolilo, pirimidilo o piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con un grupo que es independientemente alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo, haloalquilo C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂ o alquilfenilo C₀-C₁, se sustituyen opcionalmente con 1 a 5 grupos que son independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alcanilo C₁-C₆, -NRR', -CO₂R', -CONR'R'', CN o NO₂.

3. Los compuestos o sales de conformidad con la reivindicación 2, caracterizados porque:

R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ alquilo C₁-C₆, fenilo, bifenilo, fenilalquilo C₁-C₆, piridilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirimidilo, -CO₂R', -CONR'R', haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, feniloxialquilo C₁-C₆,

naftiloxialquilo C_1-C_6 , piridiloxialquilo C_1-C_6 ,
 benzofuraniloxialquilo C_1-C_6 , benzotieniloxialquilo C_1-C_6 ,
 quinoliniloxialquilo C_1-C_6 , isoquinoliniloxialquilo C_1-C_6 ,
 quinoxaliniloxialquilo C_1-C_6 , quinazoliniloxialquilo C_1-C_6 ,
 5 alquilo $-C_0-C_6-OC(O)NR'R''$, alquilo $-C_0-C_6-NR'R''$, hidroxilo,
 alquilo $C_1-C_6-OC(O)$ -piperidinilo, alquilo $-C_1-C_6-OC(O)$ -
 pirrolidinilo, alquilo $-C_1-C_6-OC(O)$ -morfolinilo, en donde cada
 grupo arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo se sustituye
 opcionalmente con uno o más grupos que son independientemente
 10 halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 ,
 haloalcoxi C_1-C_4 , alcanilo C_1-C_6 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$, $-O-$
 $(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo,
 tiazolilo, piridilo, N-metil pirazolilo, N-bencilpirazolilo,
 oxadiazolilo, oxazolilo o imidazolilo.

15 4. Los compuestos o sales de conformidad con la
 reivindicación 3, que tienen la siguiente fórmula:



Fórmula 6

25 caracterizados porque:

R_{12} es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ,
 haloalquilo C_1-C_6 o CN;

R_{13} es H, halógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente
 sustituido con $-CO_2$ -(alquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo
 30 C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , CN, ariloxi, isocianato, $-SO_2$ -(alquilo

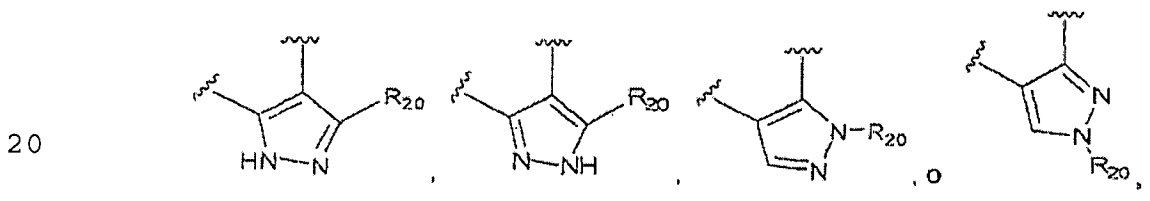
C₁-C₆), -NR'R'', alcanoilo C₁-C₆, piridilo o fenilo; o
R₁₄ es H, alquilo C₁-C₄, -SO₂-NR'R'', o halógeno;
en donde R' y R'' son independientemente H o alquilo C₁-C₆; o

5 R₁₃ y R₁₄ y los carbonos a los que se enlazan forman un anillo benzo; o

R₁₀ y R₁₁ en cada caso son independientemente H, halógeno o alquilo C₁-C₆, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con a fenilo, en donde el fenilo se sustituye
10 opcionalmente con 1 a 5 grupos que son independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, CN o NO₂; o

R₁₀, R₁₄, y los carbonos a los que se enlazan forman un anillo benzo.

15 5. Los compuestos o sales de conformidad con la reivindicación 4, en donde el anillo B tiene la siguiente fórmula:



caracterizados porque R₂₀ es H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, halo, CF₃ o fenilo.

25 6. Los compuestos o sales de conformidad con la reivindicación 4, caracterizados porque:

R₁ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilalquilo C₃-C₆, fenilo, bifenilo, fenilalquilo C₁-C₆ (tales como bencilo o fenetilo), feniloxialquilo C₁-C₆, o
30 naftiloxialquilo C₁-C₆, en donde cada grupo arilo se sustituye

opcionalmente con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos que son
independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 ,
haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $-C(O)NR'R''$, $-NR'R''$,
hidroxilo, $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$, $-CO_2R'$, fenilo, piridazinilo,
5 pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-metil
pirazolilo, N-bencil pirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo o
imidazolilo; y R_{1a} y R_{2a} , R_3 y R_{3a} son H.

7. Compuestos o sales de conformidad con la
reivindicación 5, caracterizados porque:

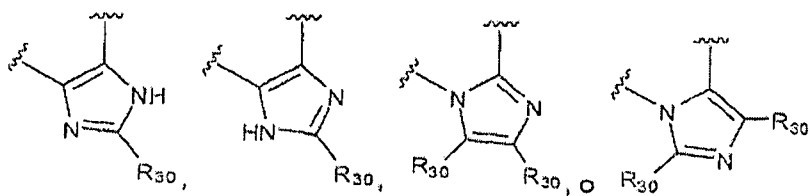
10 R_2 y R_{2a} se combinan para formar oxo.

8. Compuestos o sales de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizados porque tienen la fórmula:



9. Compuestos o sales de conformidad con la reivindicación 8,
caracterizados porque el anillo B tiene la siguiente fórmula:

20



25 en donde R_{30} es H, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino,
alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , halo,
 CF_3 o fenilo.

10. Compuestos o sales de conformidad con la
reivindicación 9, caracterizados porque:

30 R_1 es piridilo, tiazolilo, imidazolilo, benzofuranilo,
benzotienilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo,

quinoxalinilo, quinazolinilo, piridiloxialquilo C₁-C₆,
 benzofuraniloxialquilo C₁-C₆, benzotieniloxialquilo C₁-C₆,
 quinoliniloxialquilo C₁-C₆, isoquinoliniloxialquilo C₁-C₆,
 quinoxaliniloxialquilo C₁-C₆, quinazoliniloxialquilo C₁-C₆,
 5 alquilo-C₁-C₆-OC(O)NR'R'', alquilo-C₁-C₆-OC(O)-piperidinilo,
 alquilo-C₁-C₆-OC(O)-pirrolidinilo o alquilo-C₁-C₆-OC(O)-
 morfolinilo, en donde cada grupo heteroarilo y
 heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más
 grupos que son independientemente halógeno, alquilo C₁-C₆,
 10 alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, -C(O)NR'R'',
 -NR'R'', hidroxilo, -O-(CH₂)₁₋₂-O-, -CO₂R', fenilo,
 piridazinilo, pirazinilo, pirimidilo, tiazolilo, piridilo, N-
 metilpirazolilo, N-bencilpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo
 o imidazolilo; y R_{1a}, R_{2a}, R₃ y R_{3a} son H.

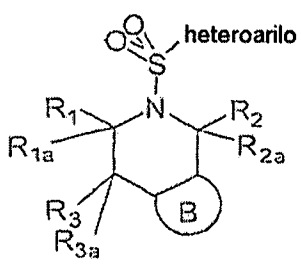
15 11. Compuestos de sales de conformidad con la
 reivindicación 10, caracterizados porque R₂ es piridilo,
 pirimidilo, -CO₂-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alquilo -C₁-C₄-
 OC(O)NR'R'', bencimidazolilo, tiazolilo o imidazolilo, y R₁ es
 H, metilo, o etilo; en donde R' y R'' son independientemente H
 20 o alquilo C₁-C₄.

12. Compuestos de sales de conformidad con la
 reivindicación 10, caracterizados porque el grupo heteroarilo
 es piridilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son
 independientemente halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃,
 25 OCF₃, OH, amino o mono o di(alquilo C₁-C₄)amino.

13. Compuestos de sales de conformidad con la
 reivindicación 10, caracterizados porque el grupo heteroarilo
 es tienilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos que son
 independientemente halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃,
 30 OCF₃, OH, amino, o mono o di(alquilo C₁-C₄)amino.

14. Compuestos o sales de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque tienen la fórmula:

5



en donde:

el grupo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxí C₁-C₆, haloalquilo, haloalcoxí, hidroxilo, CN, ariloxi, arilaliloxi, -SO₂-(alquilo C₁-C₆), -NR'R'', alcanoilo C₁-C₆, piridilo, fenilo o -SO₂-NR'R'', en donde cada R' y R'' es independientemente H o alquilo C₁-C₆.

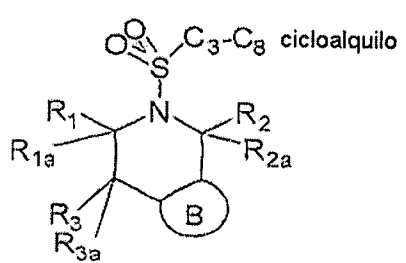
15. Compuestos de sales de conformidad con la reivindicación 14, caracterizados porque:

R₁ es -CO₂R', -CONR'R'', haloalquilo C₁-C₄ o hidroxialquilo C₁-C₄; y R_{1a}, R_{2a}, R₃ y R_{3a} son H.

16. Compuestos de sales de conformidad con la reivindicación 15, caracterizados porque el grupo heterocicloalquilo es morfolinilo, son piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo o imidazolidinilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente.

17. Compuestos o sales de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque tienen la fórmula:

30



el grupo cicloalquilo se sustituye opcionalmente en una posición sustituible con halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, CN, feniloxi, benciloxi, -SO₂-(alquilo C₁-C₆), -NR'R'', alcanóilo C₁-C₆, piridilo, fenilo o -SO₂-NR'R'', en donde cada uno de R' y R'' es independientemente H o alquilo C₁-C₆.

18. Un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1 a un paciente en necesidad del tal tratamiento.

19. Una composición, caracterizada porque comprende un compuesto o sal de conformidad con la reivindicación 1 y por lo menos un solvente, adyuvante, excipiente, vehículo, aglomerante o desintegrante farmacéuticamente aceptable.

20. Compuestos de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque son:

- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-diciclopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- cis-(5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metanol;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4-(pirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-ciclopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona;
- 4-(pirimidin-5-il)-5-{4-(trifluorometil)fenilsulfonil}-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

- 6-metil-4-(pirimidin-5-il)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 4,6-dimetil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
- (4-(pirimidin-5-il)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metanol;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-metil-4-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-ciclopropil-4-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5-(4-fluorofenilsulfonil)-4,6-dimetil-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
- 4,6-dimetil-5-(piridin-2-ilsulfonil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
- 5-{4-clorofenilsulfonil)-4,6-bis(1,1-difluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-bis(difluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 1,1'-(5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4,6-diil)dietanona;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-bis(2,2-difluorovinil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-bis(2,2-difluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-bis(fluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-bis(difluoro(metoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-

- bis((trifluorometoxi)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5- (4-clorofenilsulfonil)-4,6-bis(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5 5- (4-clorofenilsulfonil)-4,6-diisopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5'-(4-clorofenilsulfonil)-1',5',6',7'-tetrahidrospiro[ciclopropan-1,4'-pirazolo[4,3-c]piridina];
- 6-metil-4-(pirimidin-5-il)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
- 10 6-metil-4-(piridin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
- 15 6-metil-4-(piridin-4-il)-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona O-metil oxima;
- 20 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-N,N-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-amina;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-amina;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-ol;
- 25 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7-ol;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-7-fluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-7,7-difluoro-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 30 6-metil-4-(tiazol-2-il)-5-(4-

- (trifluorometil) fenilsulfonil) -5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
- 4-(1H-imidazol-5-il)-6-metil-5-(4-(trifluorometil) fenilsulfonil) -5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
- 5 4-(1H-imidazol-2-il)-6-metil-5-(4-(trifluorometil) fenilsulfonil) -5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
- 10 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-bis(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-4-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
- 5-(clorofenilsulfonil)-6-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 15 6-bencil-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(4-fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 20 6-(4-clorofenil)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(3,5-difluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 25 4-(4-clorofenil)-5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 6-(4-clorofenil)-5-(4-clorofenilsulfonil)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 30 6-(4-clorofenil)-5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-

- 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-
1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(piridin-3-il)-4,5,6,7-
5 tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(piridin-4-il)-4,5,6,7-
tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-4,5,6,7-tetrahidro-
1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
10 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-(pirimidin-5-il)-4,5,6,7-
tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5-(cloro-bencensulfonil)-4-pirimidin-5-il-4,5,6,7-
tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
15 pirazolo[4,3-c]piridin-carboxilato de etilo;
5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-6-carboxilato de etilo;
5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-4(5H)-ona;
20 (5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metanol;
5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-5,6-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
5-{4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
25 pirazolo[4,3-c]piridin-4,6-dicarboxilato de dietilo;
5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
pirazolo[4,3-c]piridin-diil)dimetanol;
dimetilcarbamato de (5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-
tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metilo;
30 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-5,6-dihidro-1H-

- pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;
 dimetilcarbamato de (5-(4-clorofenilsulfonil)-1-(dimetilcarbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metilo;
- 5 4,6-dietil-5-(piridin-2-ilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
 4-(1H-benzoimidazol-2-il)-5-(4-cloro-bencensulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
 5-(4-clorofenilsulfonil)-4,6-dietil-5,6-dihidro-1H-
- 10 pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona oxima;
 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-carboxilato de etilo;
 4,6-dietil-5-(4-fluorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 15 dimetilcarbamato de 5-(4-clorofenilsulfonil)-6-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)metilo;
 dimetilcarbamato de 5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metilo;
 2-(5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-
- 20 pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)tiazol;
 2-(5-(4-clorofenilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)tiazol;
 5-(4-clorofenilsulfonil)-4-etil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)metanol;
- 25 4,6-dietil-5-(piridin-2-ilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina;
 4,6-dietil-5-(piridin-2-ilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina;
 4,6-dimetil-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)-5,6-
- 30 dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-7(4H)-ona;

estereoisómeros, tautómeros, mezcla de estereoisómeros y/o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos de sulfonamido N-cíclicos de la Fórmula (I) en donde A, B, R₁, R_{1a}, R₂, R_{2a}, R₃
5 y R_{3a} son como se describen en la especificación. Los compuestos de la fórmula (I) son útiles en el tratamiento o prevención de los trastornos cognoscitivos, tal como enfermedad de Alzheimer. La invención también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de
10 la Fórmula (I), métodos para preparar los compuestos de la Fórmula (I), y métodos para el tratamiento de trastornos cognoscitivos, tal como enfermedad de Alzheimer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 05-819-A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/046039	International filing date (day/month/year) 01/12/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/12/2005
Applicant ELAN PHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

439

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D211/96 C07D471/04 C07D491/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/12242 A (PHARMACIA & UPJOHN SPA [IT]; FANCELLI DANIELE [IT]; PITTALA VALERIA [I] 14 February 2002 (2002-02-14) claim 1	1-20
X	WO 96/12720 A (PFIZER [US]; DUPLANTIER ALLEN J [US]) 2 May 1996 (1996-05-02) claim 1	1-20
X	WO 2004/060892 A (JAPAN TOBACCO INC [JP]; SHIOZAKI MAKOTO [JP]; SUMA AKIRA [JP]; YASUE K) 22 July 2004 (2004-07-22) claim 1	1-20
P,X	WO 2006/049880 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; XIA MINGDE [US]; PAN MENG [US]; WACHTER) 11 May 2006 (2006-05-11) claim 1	1-20
-/--		
☒ 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 25 October 2007		Date of mailing of the international search report 06/11/2007
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 Wolf, Claudia

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2007/022502 A (ELAN PHARM INC [US]; BOWERS SIMEON [US]; GAROFALO ALBERT W [US]; HOM R) 22 February 2007 (2007-02-22) claim 1 -----	1-20

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 18

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/046039

442

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

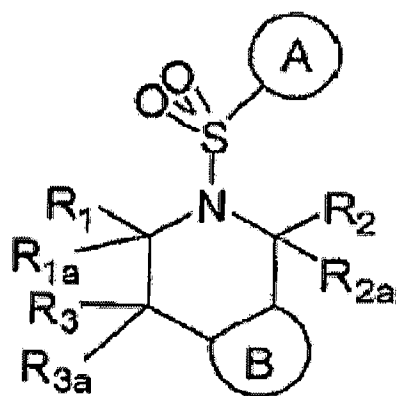
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search 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.:

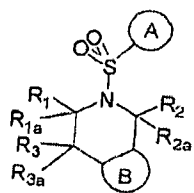
Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

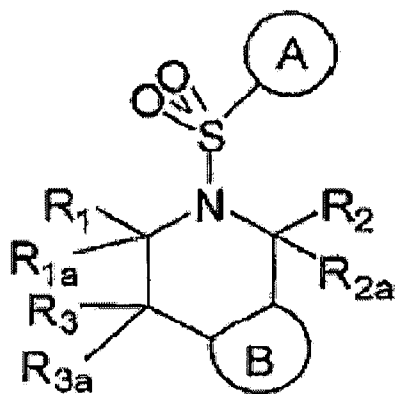
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0212242	A	14-02-2002	AU 8765401 A	18-02-2002
			BR 0113176 A	17-06-2003
			CA 2416527 A1	14-02-2002
			CN 1447810 A	08-10-2003
			CZ 20030591 A3	18-06-2003
			EE 200300054 A	15-12-2004
			EP 1320531 A2	25-06-2003
			HU 0300741 A2	28-11-2003
			JP 2004505977 T	26-02-2004
			MX PA03001169 A	30-06-2003
			NO 20030381 A	24-02-2003
			NZ 524475 A	26-11-2004
			PL 360663 A1	20-09-2004
			SK 1882003 A3	03-06-2003
			US 2003171357 A1	11-09-2003
			US 2007191386 A1	16-08-2007
			ZA 200301813 A	22-06-2004
WO 9612720	A	02-05-1996	AU 702105 B2	11-02-1999
			AU 3531795 A	15-05-1996
			BR 9504491 A	20-05-1997
			CN 1161040 A	01-10-1997
			CZ 9701200 A3	14-01-1998
			EP 0787132 A1	06-08-1997
			FI 954991 A	21-04-1996
			HU 77517 A2	28-05-1998
			JP 9511758 T	25-11-1997
			NO 971811 A	18-06-1997
			NZ 292991 A	25-02-1999
			PL 319758 A1	18-08-1997
			ZA 9508839 A	21-04-1997
WO 2004060892	A	22-07-2004	AU 2003292724 A1	29-07-2004
WO 2006049880	A	11-05-2006	AU 2005302697 A1	11-05-2006
			CA 2585925 A1	11-05-2006
			EP 1804791 A1	11-07-2007
			KR 20070074638 A	12-07-2007
WO 2007022502	A	22-02-2007	AR 056470 A1	10-10-2007
			WO 2007024651 A2	01-03-2007



(I)



(I)



(I)

2995

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-067243- -00000-0000

Fecha: 2008-07-01 17:03:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 496

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 50,242
FECHA : JUNIO 23 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	663637	23/06/2008	38,508,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Co 13170-841-005-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-067243- -00000-0000

Fecha: 2008-07-01 17:03:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 496



Industria y Comercio
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 ☐

Firma Responsable

Diago

Fecha 01-07-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia